



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2012/04/02
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2012/10/11
(45) Date de délivrance/Issue Date: 2019/12/31
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2013/10/01
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: EP 2012/056001
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2012/136634
(30) Priorité/Priority: 2011/04/06 (FR1153006)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *A61K 36/185* (2006.01),
A61P 1/02 (2006.01), *A61P 11/02* (2006.01),
A61P 29/00 (2006.01)
(72) Inventeur/Inventor:
BINACHON, CHRISTOPHE, FR
(73) Propriétaire/Owner:
ESPRIT D'ETHIQUE, FR
(74) Agent: LAVERY, DE BILLY, LLP

(54) Titre : INHIBITEUR DE TNF- α
(54) Title: TNF- α INHIBITER

(57) Abrégé/Abstract:

Composition anti-inflammatoire par inhibition de sécrétion de cytokines, à base de décoction de feuilles de papayer et procédé d'obtention d'une telle composition comportant les étapes suivantes : a- réalisation d'une décoction à partir de feuilles de papayer, b- filtration de la décoction pour obtenir un filtrat, c- atomisation du filtrat Méthode de fabrication d'un remède anti-inflammatoire par inhibition de sécrétion de cytokines, ayant comme principe actif la composition, objet de l' invention.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 octobre 2012 (11.10.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/136634 A1

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 36/185 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)
A61P 11/02 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2012/056001

(22) Date de dépôt international :
2 avril 2012 (02.04.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1153006 6 avril 2011 (06.04.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **ESPRIT D'ETHIQUE** [FR/FR]; Rue des Martinets, Place du Car-do, F-44700 Orvault (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **BINACHON, Christophe** [FR/FR]; 11 avenue Félix Vincent, F-44700 Orvault (FR).

(74) Mandataires : **LAVIALLE, Bruno** et al.; Cabinet Boettcher, 16 rue Médéric, F-75017 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : TNF-ALPHA INHIBITER

(54) Titre : INHIBITEUR DE TNF-ALPHA

(57) Abstract : Anti-inflammatory composition that is anti-inflammatory by inhibition of cytokine secretion, based on a decoction of papaya leaves and process for obtaining such a composition comprising the following steps: a- producing a decoction from papaya leaves, b- filtering the decoction in order to obtain a filtrate, c- spray-drying of the filtrate. Method for manufacturing an anti-inflammatory remedy that is anti-inflammatory by inhibition of cytokine secretion, having as active principle the composition that is the subject matter of the invention.

(57) Abrégé : Composition anti-inflammatoire par inhibition de sécrétion de cytokines, à base de décoction de feuilles de papayer et procédé d'obtention d'une telle composition comportant les étapes suivantes : a- réalisation d'une décoction à partir de feuilles de papayer, b- filtration de la décoction pour obtenir un filtrat, c- atomisation du filtrat Méthode de fabrication d'un remède anti-inflammatoire par inhibition de sécrétion de cytokines, ayant comme principe actif la composition, objet de l'invention.



WO 2012/136634 A1

INHIBITEUR DE TNF- α .

L'invention a trait à une composition, notamment une poudre d'extrait de feuilles de papayer, utilisée pour
5 inhiber la sécrétion de cytokine, et plus particulièrement inhiber la sécrétion de TNF- α .

ARRIERE-PLAN DE L'INVENTION

Face à une agression physique (blessure), chimique (brûlure) ou pathogène, l'organisme répond par une réaction
10 inflammatoire. Les symptômes d'une réaction inflammatoire sont multiples et comprennent les rougeurs, saignements, fièvre, fatigue, perte d'appétit et douleurs. Ces mécanismes mettent en œuvre des processus de défenses immunologiques locaux et systémiques qui font intervenir de
15 nombreux types cellulaires (macrophages, lymphocytes, cellules épithéliales) et plusieurs voies biochimiques. Parmi les effecteurs de la réponse inflammatoire, les cytokines jouent un rôle particulièrement important. Elles interviennent dans les échanges intercellulaires et
20 permettent la transmission des signaux liés à l'inflammation et la réaction de l'organisme face à l'agression.

On distingue deux groupes de cytokines, les cytokines anti-inflammatoires (TGF- β ; IL6) qui ont pour
25 rôle de diminuer l'inflammation et les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL6, IL1 β) qui interviennent dans l'amplification et la systémisation de la réponse de l'organisme.

Pour lutter contre les symptômes liés à
30 l'inflammation, notamment la douleur et la fièvre, on utilise principalement des substances anti-inflammatoires soit à base de glucocorticoïdes soit non stéroïdiens tels que l'aspirine.

Ces substances anti-inflammatoires agissent
35 notamment en inhibant la synthèse de prostaglandines,

médiateurs importants des phénomènes inflammatoires. Que les anti-inflammatoires soient stéroïdiens ou non, ils fragilisent la paroi stomacale, et sont responsables, même à faible dose, de maux d'estomac, ce qui est un effet
5 secondaire parfois mal supporté.

Ainsi, des alternatives à ces substances anti-inflammatoires agissant sur d'autres voies métaboliques sont recherchées. Depuis quelques années, des anticorps monoclonaux ou des protéines recombinantes bloquant les
10 cytokines pro-inflammatoires ont été mis au point. Cependant leur production et leur administration restent très difficiles et très coûteuses. Ces nouveaux traitements sont donc réservés aux maladies inflammatoires chroniques.

OBJET DE L'INVENTION

Un but de l'invention est de proposer une
15 composition anti-inflammatoire par inhibition de la sécrétion de cytokines, facile à produire et à administrer, permettant d'agir sur la réaction anti-inflammatoire et donc sur les symptômes de l'inflammation.

RESUME DE L'INVENTION

En vue de la réalisation de ce but, on propose
20 selon l'invention une composition à base d'une décoction de feuilles de papayer utilisée comme agent anti-inflammatoire.

La composition est de préférence utilisée comme
25 agent inhibiteur de sécrétion de cytokines, en particulier de facteur TNF- α .

La composition de l'invention est efficace sur les réactions inflammatoires touchant les muqueuses, les
30 conjonctives, ou la peau. La composition de l'invention peut être utilisée contre les réactions inflammatoires de tous organismes, en particulier celles de l'organisme humain, mais elle peut aussi être utilisée pour diminuer les réactions inflammatoires d'autres organismes tels que

les mammifères (par exemple, les chiens, chats, chevaux, etc...)

L'application d'une composition, objet de l'invention, est particulièrement efficace comme agent
5 anti-inflammatoire de la sphère ORL, regroupant le nez, la bouche, la gorge et les oreilles. Elle est particulièrement efficace pour réduire, limiter, ou freiner les réactions inflammatoires de la bouche telles que les gingivites ou les parodontites, ou du nez telles que les sinusites ou les
10 rhinites.

Avantageusement, la composition est conditionnée de telle façon qu'elle puisse être nébulisée ou instillée sur la zone enflammée.

La composition objet de l'invention peut se
15 présenter sous forme de poudre, de comprimé, ou sous forme de suspension dans une solution aqueuse.

La présente invention a également pour objet un procédé d'obtention de ladite composition consistant en la réalisation d'une décoction à partir de feuilles de
20 papayer, en la filtration de la décoction ainsi obtenue puis en l'atomisation du filtrat. Plus précisément, le procédé objet de l'invention comprend les étapes de sécher les feuilles de papayer, de les broyer. Le broyat est ensuite trempé dans un volume d'eau correspondant en masse,
25 à 30 fois la masse du broyat. On réalise ensuite une décoction du mélange eau et broyat de feuilles de papayer séchées pendant au moins une heure à une température d'au moins 90°C, de préférence de 95°C. Il est ensuite possible de filtrer à 100 µm la décoction.

30 Ce procédé de fabrication est particulièrement commode pour l'obtention d'une composition anti-inflammatoire efficace.

Dans l'un des modes privilégiés de mise en œuvre du procédé de l'invention, la décoction est ensuite atomisée
35 dans un atomiseur à buses avec comme température d'entrée

300°C et comme température de sortie 105°C. Cette étape peut être précédée d'une étape de concentration ou évaporation sous vide du filtrat.

La présente invention concerne aussi une méthode de fabrication d'un remède anti-inflammatoire, en particulier par inhibition de sécrétion de cytokines, ayant comme principe actif la composition, objet de l'invention.

DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION

Le papayer (*Carica papaya L.*) est une plante connue pour ces nombreux bienfaits nutritionnels et thérapeutiques apportés principalement par sa richesse en vitamine A et E et en enzymes protéolytiques.

Ainsi, il est parfaitement connu que le fruit comme le latex contenu dans la sève de la plante présentent de fortes concentrations en papaïne et en chymopapaïne, qui sont des enzymes protéolytiques. De ce fait, les fruits et les feuilles fraîches sont couramment utilisés pour faciliter la digestion. Dans les médecines traditionnelles, les feuilles fraîches sont aussi parfois utilisées comme anti-inflammatoires locales. En effet, la papaïne et la chymopapaïne ont une activité fibrinolytique, ce qui permet de réduire l'œdème formé lors de certaines réactions inflammatoires. Ainsi, toutes les compositions à base de parties de papayer visent à conserver et à concentrer ces deux enzymes protéolytiques.

La composition, objet de l'invention, est une décoction de feuilles de papayer utilisée comme agent anti-inflammatoire. La décoction réalisée à 95°C a pour effet de détruire les enzymes protéolytiques, les rendant ainsi inactives. De manière préférée, ladite composition est un extrait sec obtenu après une décoction de feuilles de papayer et est utilisée comme agent anti-inflammatoire.

Les inventeurs ont constaté que l'application sur les régions enflammées de la composition de l'invention, à base d'extrait sec obtenu par décoction de feuilles de

papayer séchées, avait pour conséquence de freiner la propagation de l'inflammation et d'en limiter les symptômes, puis après plusieurs applications quotidiennes de réduire voire supprimer l'inflammation.

5 L'inflammation comprend l'ensemble des réactions inflammatoires de l'organisme en réponse à une agression extérieure mécanique comme par exemple une blessure ou un coup, chimique comme par exemple une brûlure, ou biologique
10 telles qu'une infection provoquée par des bactéries, des virus ou des champignons.

Les inventeurs ont montré que la composition objet de l'invention inhibait les sécrétions de cytokines pro-inflammatoires, de manière préférée les sécrétions de TNF- α , et ainsi permettait d'atténuer voire de complètement
15 résorber l'inflammation, et ce en l'absence d'enzymes protéolytiques telles que la papaine ou la chymopapaine. Ils ont également montré que l'application de cette composition augmentait le pH de la zone enflammée et
20 limitait ainsi la prolifération bactérienne et donc l'inflammation en particulier dans la bouche.

Par « freiner », on entend que la propagation de l'inflammation est ralentie.

On entend par « limiter » les réactions
25 inflammatoires, le fait d'« empêcher » la propagation de l'inflammation à la fois dans le temps et dans l'étendue.

On entend par « atténuer » ou « réduire » l'inflammation, le fait de réduire de manière apparente les manifestations ou symptômes de l'inflammation comme
30 l'hypersensibilité de la zone enflammée, la douleur, les rougeurs et saignements dues à l'hypervascularisation. L'atténuation ou la réduction peuvent aller jusqu'à la complète disparition ou résorption des symptômes de l'inflammation.

De manière particulièrement efficace, la composition, objet de l'invention, peut être utilisée comme agent anti-inflammatoire dans les inflammations de la sphère ORL, c'est-à-dire les inflammations affectant la

5 bouche, la gorge, le nez et les oreilles. En particulier, la présente composition permet de réduire, limiter ou freiner les réactions inflammatoires de la bouche telles que par exemple et de façon non limitative les gingivites, les parodontites, du nez telles que par exemple et de façon

10 non limitative les rhinites ou les sinusites ou des oreilles telles que par exemple et de façon non limitative les otites.

La composition peut également être utilisée dans les inflammations d'autres organes, parmi ceux-ci on peut

15 citer de manière non limitative, les muqueuses, les conjonctives, l'œil, la peau, les articulations, etc...

De manière préférée, la composition à base d'extrait sec de décoction de papayer, objet de l'invention, se présente sous forme de poudre. La poudre

20 peut être utilisée telle quelle, mise en gélules ou être compactée pour réaliser des comprimés. L'homme du métier sera à même d'ajouter d'autres composés, tels que par exemple et de manière non limitative des vitamines, des antibiotiques, des arômes, des conservateurs, ou tout autre

25 composé actif. De manière préférée, la poudre pourra être compactée pour réaliser des comprimés dispersibles (hydro ou orodispersibles), ce qui en facilite la prise. L'homme du métier sera à même de choisir l'agent désintégrant le plus adapté. A titre d'exemple, il pourra choisir parmi le

30 glycolat d'amidon sodique, l'amidon de blé ou de maïs, l'amidon pré-gélatinisé.

De manière tout à fait préférée, la poudre sera mise en suspension dans une solution aqueuse. Cette solution pourra ensuite être utilisée, par exemple comme

35 bain de bouche ou gargarisme. L'homme du métier saura

adapter la concentration de la solution à l'usage désiré, en particulier s'il s'agit d'un traitement d'attaque ou d'un traitement de fond.

5 En fonction de la zone enflammée concernée, la composition pourra être conditionnée sous forme de pommade ou de gel, pour être directement appliquée sur la zone enflammée. Elle pourra également être conditionnée sous forme de spray, nébulisateur ou aérosol pour une meilleure application dans le nez, la bouche ou la gorge.

10 La composition peut également être mise en solution afin d'être instillée dans les organes enflammés telles que l'oreille ou l'œil.

La présente invention concerne également un procédé d'obtention de la composition à base de décoction de 15 feuilles de papayer utilisée comme agent anti-inflammatoire. Ledit procédé comporte les étapes suivantes :

- réaliser une décoction à partir de feuilles de papayer,
- 20 - filtrer la décoction,
- atomiser le filtrat.

La réalisation de la décoction comprend les étapes de faire sécher les feuilles de papayer, puis de les broyer. Le broyat ainsi obtenu est ensuite pesé puis trempé 25 dans un volume d'eau équivalent en masse à 30 fois la masse de broyat. Le mélange eau et broyat de feuilles de papayer séchées est ensuite chauffé à une température d'au moins 90°C, de préférence 95°C pendant environ une heure. Cette étape correspond à l'étape de décoction. Une filtration à 30 100 µm est ensuite réalisée. L'étape de filtration peut être précédée d'une étape de centrifugation. Le surnageant sera alors filtré. La filtration peut être réalisée sous vide d'air afin d'en accélérer le processus. De manière privilégiée, le procédé selon l'invention comprend une 35 étape de concentration du filtrat. L'étape de concentration

peut être réalisée sous vide jusqu'à obtenir une concentration de 20% à 30% supérieure par rapport au filtrat.

5 Il est possible après cette étape d'ajouter un support inerte permettant l'adsorption de la composition, objet de l'invention. De manière non limitative, ce support peut être constitué par de la pierre ponce, de l'argile, de la gomme arabique, des polysaccharides en fonction des applications envisagées et du mode d'administration
10 correspondant. Le support est de préférence constitué de grains enrobés par la composition de l'invention.

Le filtrat, le filtrat concentré ou le filtrat additionné est ensuite atomisé dans un évaporateur à buses avec une température d'entrée comprise entre 200°C et 300°C
15 et comme température de sortie une température maximale de 105°C. De manière équivalente, cette étape d'atomisation peut être réalisée dans un évaporateur rotatif à haute vitesse avec des températures d'entrée et de sortie identiques.

20 Si la composition n'est pas destinée à être utilisée dans les jours qui suivent sa fabrication, il est nécessaire de la stériliser par exemple par chauffage et notamment pasteurisation.

La présente invention concerne enfin une méthode de
25 fabrication d'un remède anti-inflammatoire, en particulier par inhibition de sécrétion de cytokines, ayant comme principe actif la composition, objet de l'invention.

EXEMPLES

30

1-Obtention de la composition à base de décoction de feuilles de papayer utilisée comme agent anti-inflammatoire.

On fait tremper 5 kg de feuilles de papayer séchées et broyées dans 150 L d'eau. Cette solution est ensuite chauffée pendant 1 heure à 95°C puis filtrée à 100 µm.

Le filtrat ainsi obtenu est concentré afin
5 d'obtenir une teneur en matière sèche comprise entre 25 et 30% puis atomisé dans un évaporateur à buses avec comme température d'entrée 300°C et comme température de sortie 105°C.

On obtient un peu plus d'un kilogramme de la
10 composition objet de l'invention.

2- Mesure de l'activité anti-inflammatoire par inhibition de la sécrétion de TNF-α

L'activité anti-inflammatoire de la composition
15 (ci-après appelée G1B) ainsi obtenue, est mesurée sur des cellules d'origine humaine THP-1 issues d'une leucémie monocyttaire aigüe. Les cellules THP-1 sont ensemencées à forte densité sur des microplaques de culture en présence d'une gamme de concentration de la composition objet de
20 l'invention (2 - 1 - 0,5 - 0,25 - 0,125 - 0,0625 - 0,0313 mg/ml) et placées en incubateur à 37°C et sous 5% de CO₂.

Après une nuit d'incubation, les cellules THP-1 sont stimulées par addition de LPS à 5 µg/ml final.

Après 4 heures d'incubation, le surnageant est
25 récupéré et la quantité de TNF-α qui s'y trouve est dosée par un test ELISA. Les résultats sont exprimés en % d'inhibition par rapport au contrôle non traité et sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : pourcentage d'inhibition de la
30 sécrétion de TNF-α par les cellules THP-1 stimulées au LPS en fonction de la concentration de G1B

Concentration en G1B (mg/mL)	Pourcentage de TNF-α sécrété par rapport au contrôle
Contrôle (sans G1B)	100

0,0313	90
0,0625	74
0,125	49
0,25	22
0,5	6
1	3
2	4

Une forte inhibition de la sécrétion de TNF- α par les cellules THP-1 stimulées au LPS par la composition objet de l'invention est observée. L'inhibition est dose-dépendante et est décelable dès la dose de 0,03 mg/ml. Elle atteint 50% à la dose de 0,125 mg/ml. Lorsque la concentration en composition objet de l'invention est de 0,5 mg/ml, l'inhibition de la sécrétion de TNF- α est quasi-totale.

Un test de viabilité cellulaire MTT est réalisé sur les cellules correspondantes afin de valider les résultats. Les analyses confirment la viabilité des cellules pour l'ensemble des conditions expérimentales.

3- Mesure de l'activité anti-inflammatoire de la composition objet de l'invention sur une gingivite

On réalise une solution de bain de bouche composée d'une pincée de poudre obtenue dans l'exemple 1 dans un verre d'eau.

Le pH mesuré dans la bouche avant le traitement est inférieur à 5.

Le patient atteint de gingivite procède à des bains de bouche quotidiens avec la solution aqueuse ainsi obtenue.

Après ce traitement, le pH de la bouche mesuré est supérieur à 5.

On constate une réduction significative de l'indice de saignement au niveau gingival. Les saignements disparaissent au bout de deux - trois jours.

5 **4- Mesure de l'activité anti-inflammatoire de la composition objet de l'invention sur une rhinite**

La composition objet de l'invention est inhalée soit directement soit dispersée dans les narines à l'aide d'un pulvérisateur à raison de deux pulvérisations par
10 jour.

Après quelques minutes, l'inflammation est sensiblement réduite.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée à ce qui vient d'être décrit, mais au contraire englobe toute
15 variante entrant dans le cadre défini par les revendications.

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'une composition à base de décoction de
feuilles de papayer, ladite décoction étant réalisée à une
5 température d'au moins 95°C, pour préparer un agent anti-
inflammatoire destiné à (i) inhiber la sécrétion du facteur de
nécrose tumorale alpha (TNF- α); (ii) augmenter le pH au moins
dans une zone enflammée; (iii) réduire, limiter ou freiner une
inflammation de la sphère ORL, regroupant le nez, la bouche, la
10 gorge et les oreilles; (iv) réduire, limiter, ou freiner, une
réaction inflammatoire provoquée par une infection de la bouche;
(v) réduire, limiter, ou freiner, une réaction inflammatoire
provoquée par une infection du nez; (vi) réduire, limiter, ou
freiner, une réaction inflammatoire de l'œil; ou (vii) n'importe
15 quelle combinaison de (i) à (vi).

2. Utilisation selon la revendication 1, dans laquelle
l'agent anti-inflammatoire est destiné à inhiber la sécrétion du
TNF- α .

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle
20 l'agent anti-inflammatoire est destiné à augmenter le pH au moins
dans une zone enflammée.

4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à
3, dans laquelle l'agent anti-inflammatoire est destiné à
réduire, limiter ou freiner une inflammation de la sphère ORL,
25 regroupant le nez, la bouche, la gorge et les oreilles.

5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à
4, dans laquelle l'agent anti-inflammatoire est destiné à
réduire, limiter, ou freiner, une réaction inflammatoire
provoquée par une infection de la bouche.

30 6. Utilisation selon la revendication 5, l'infection de la
bouche étant gingivite ou parodontite.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à
4, dans laquelle l'agent anti-inflammatoire est destiné à
réduire, limiter, ou freiner, une réaction inflammatoire
35 provoquée par une infection du nez.

8. Utilisation selon la revendication 7, l'infection du nez
étant rhinite ou sinusite.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle l'agent anti-inflammatoire est destiné à réduire, limiter, ou freiner, une réaction inflammatoire de l'œil.

5 10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, la composition étant à base d'un extrait sec de la décoction.

11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, la composition étant sous forme d'une poudre.

10 12. Utilisation selon la revendication 11, dans laquelle la poudre est en suspension dans une solution aqueuse.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, la composition étant conditionnée sous forme de comprimés.

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, la composition étant conditionnée pour être nébulisée.

15 15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, la composition étant conditionnée pour être instillée.

16. Utilisation d'une composition à base de décoction de feuilles de papayer, ladite décoction étant réalisée à une température d'au moins 95°C, pour préparer un agent inhibiteur de sécrétion du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) destiné à réduire, limiter ou freiner une réaction inflammatoire provoquée par une infection de la bouche.

17. Utilisation selon la revendication 16, l'infection de la bouche étant gingivite ou parodontite.

25 18. Utilisation d'une composition à base de décoction de feuilles de papayer, ladite décoction étant réalisée à une température d'au moins 95°C, pour préparer un agent inhibiteur de sécrétion du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) destiné à réduire, limiter ou freiner une réaction inflammatoire provoquée par une infection du nez.

30 19. Utilisation selon la revendication 18, l'infection du nez étant rhinite ou sinusite.

20. Utilisation d'une composition à base de décoction de feuilles de papayer, ladite décoction étant réalisée à une température d'au moins 95°C, pour préparer un agent inhibiteur de sécrétion du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) destiné à réduire, limiter ou freiner une réaction inflammatoire de l'œil.

21. Procédé d'obtention d'une composition pour préparer un agent anti-inflammatoire destiné à inhiber la sécrétion du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), le procédé comprenant les étapes suivantes :

5 a-réalisation d'une décoction à partir de feuilles de papayer comprenant:

- séchage des feuilles de papayer,
- broyage des feuilles de papayer,
- trempage d'une poudre de feuilles de papayer séchées dans
10 un volume d'eau correspondant en masse à 30 fois la masse de poudre, et
- chauffage à une température d'au moins 95°C pendant au moins 1 heure;

b-filtration de la décoction pour obtenir un filtrat, et

15 c-atomisation du filtrat.

22. Procédé selon la revendication 21, dans lequel la filtration est réalisée à 100 μ m.

23. Procédé selon la revendication 21 ou 22, comportant préalablement à l'atomisation une étape de concentration ou
20 évaporation sous vide du filtrat pendant un temps prédéterminé et dans lequel l'atomisation de la décoction est effectuée dans un atomiseur avec comme température maximale de sortie 105°C environ.

24. Méthode de fabrication d'un remède anti-inflammatoire,
25 par inhibition de sécrétion du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), comprenant les étapes de :

- réaliser une décoction à une température d'au moins 95°C à partir de feuilles de papayer séchées et broyées,
- 30 - filtrer la décoction pour obtenir un filtrat,
- atomiser le filtrat, et
- conditionner la poudre obtenue.

25. Utilisation selon la revendication 3, la composition étant conditionnée pour être nébulisée sur la zone enflammée.

35 26. Utilisation selon la revendication 3, la composition étant conditionnée pour être instillée sur la zone enflammée.