

⑤④ Solvant eutectique profond d'origine naturelle supramoléculaire.

②② Date de dépôt : 19.11.21.

③③ Priorité :

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : Laboratoires Arkopharma SAS —FR
et Avignon Université EPSCP — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 26.05.23 Bulletin 23/21.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 03.11.23 Bulletin 23/44.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦② Inventeur(s) : LAJOIE Léo, FABIANO-TIXIER Anne-
Sylvie, CHEMAT Farid, ROBINET Philippe,
HOMBOURGER Chantal et IMBERT Rémi.

⑦③ Titulaire(s) : Laboratoires Arkopharma SAS, Avignon
Université EPSCP.

⑦④ Mandataire(s) : Cabinet Murgitroyd.



Description

Titre de l'invention : Solvant eutectique profond d'origine naturelle supramoléculaire

Domaine technique

[0001] La présente invention concerne le domaine des solvants eutectiques naturels, permettant la solubilisation et l'extraction de composés d'origine naturelle (par exemple d'origine végétale), ainsi que l'obtention d'extraits (par exemple d'extraits végétaux) à partir de matière(s) première(s) d'origine naturelle (par exemple à partir de matière(s) première(s) d'origine végétale, fongique, animale et/ou microbienne).

Etat de la technique

[0002] Dans le domaine de l'extraction à l'échelle industrielle (mise en œuvre, par exemple, dans les industries chimique, alimentaire, pharmaceutique, de cosmétique et parfumerie, phytopharmaceutique), et en particulier de l'extraction végétale, des solvants organiques issus de la pétrochimie (dits « solvants d'origine pétrochimique » ou « Composés Organiques Volatiles (COV) ») sont largement utilisés pour l'extraction de composés, principes actifs ou substances à partir de matière(s) première(s) d'origine végétale. Selon la nature des composés, principes actifs ou substances ciblés, des solvants organiques, tels que les alcools, l'hexane et l'acétate d'éthyle, sont généralement utilisés dans les procédés d'extraction. Toutefois, ces solvants peuvent s'avérer toxiques, inflammables, explosifs et/ou peu biodégradables.

[0003] En particulier en raison des problématiques susvisées, des réglementations nationales et supranationales contraignantes (telles que la directive 1999/13/CE, relative aux émissions de COV, la directive 67/548/CEE, relative aux substances dangereuses, la directive 1999/45/CE, relative aux produits dangereux et, depuis le 1^{er} juin 2007, le règlement européen REACH (« Registration, Evaluation, Autorisation and Restriction of Chemicals », en langue anglaise)) sont venues encadrer, de manière stricte, l'utilisation des solvants d'origine pétrochimique, conduisant au besoin de substituer lesdits solvants d'origine pétrochimique par des solvants d'extraction alternatifs renouvelables et faiblement toxiques (voire dépourvus de toxicité), communément dénommés « solvants verts ». De surcroît, dans certains domaines, comme par exemple celui des mélanges liquides conditionnés en ampoules ou unidoses, la réglementation s'avère encore plus contraignante concernant le solvant utilisé qui fait partie du produit final consommé. Par ailleurs, en ce qui concerne les produits sous forme solide/sèche issus du séchage d'extraits végétaux, l'ajout d'agent(s) technique(s) s'avère généralement nécessaire en fin de procédé, notamment pour faciliter le séchage de l'extrait et/ou suite audit séchage, avant de réaliser l'étape - ou les étapes - de formulation à

proprement parler. Par exemple, la préparation de comprimés à partir de produits sous forme solide issus du séchage d'extraits végétaux nécessite traditionnellement l'ajout d'agent(s) technique(s) - et plus précisément d'agent(s) de compression - avant de réaliser l'étape de compression. Les agents techniques (par exemple un ou plusieurs agents de compression) ainsi utilisés sont plus ou moins naturels, ce qui, le cas échéant, peut donner lieu à des problèmes de compatibilité avec les réglementations idoines en matière de produits biologiques. En outre, l'ajout de tel(s) agent(s) technique(s) avant l'/les étape(s) de formulation tend à complexifier le procédé de formulation dans son ensemble, ce qui est notamment susceptible d'engendrer un surcoût non négligeable. En effet, l'homme du métier ne dispose pas, en l'état actuel des connaissances, d'un solvant d'extraction qui intégrerait au moins un agent technique, tel qu'un agent de compression, qui, une fois le solvant séché, permettrait d'obtenir une forme galénique solide - telle qu'un comprimé - présentant des propriétés pharmaco-techniques satisfaisantes.

[0004] Confronté aux problématiques susvisées, l'homme du métier s'est naturellement tourné vers l'utilisation de l'eau comme solvant pour réaliser l'extraction de composés d'origine naturelle (et en particulier de composés bioactifs). En effet, l'eau demeure le solvant le plus sûr (à savoir le moins toxique) et le moins onéreux. Néanmoins, son caractère très polaire limite son pouvoir de solubilisation aux composés naturels polaires (hydrophiles), excluant de facto les composés naturels peu polaires (également dénommés « composés à polarité intermédiaire ») et apolaires. De surcroît, si l'on s'intéresse à l'extraction de composés bioactifs à partir de matière(s) première(s) végétale(s) (matériel végétal), l'homme du métier sait que l'efficacité du recours à l'eau comme solvant d'extraction sera inéluctablement affectée par la mauvaise diffusion de l'eau dans le tissu végétal. Par exemple, dans le cas de plantes contenant des lipides ou des molécules apolaires ou à polarité intermédiaire, l'eau ne peut que difficilement - voire très difficilement - mouiller la surface de la plante et pénétrer au sein du tissu végétal, en raison de la non-miscibilité et la non solvation des molécules apolaires présentes en grande quantité dans la plante. Enfin, le fait d'utiliser l'eau comme solvant d'extraction ne permettrait pas de disposer d'un réel support pour réaliser la compression de la matière sèche obtenue par séchage de l'extrait correspondant, dans une optique de production de comprimé.

[0005] Dans cette recherche d'alternatives aux solvants d'extraction d'origine pétrochimique, d'autres solvants d'extraction - et catégories de solvants d'extraction - ont été explorés. A cet égard, il est possible de citer, par exemple, la demande PCT publiée sous la référence WO 2018/122514 A1, laquelle divulgue l'utilisation de l'eau de coco (dont le degré Brix est compris entre 4 et 6, à 20°C) comme solvant d'extraction et les extraits obtenus par extraction avec cette eau de coco. Il est également possible de faire

état d'une célèbre famille de solvants, à savoir les liquides ioniques (LIs), consistant en des sels liquides se différenciant de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C [1]. Un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante. Ces liquides ioniques sont constitués d'un cation, le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique. Ils ont été découverts pour la première fois par Paul Walden en 1914 dans le cas du nitrate d'éthylammonium, obtenu par neutralisation de l'éthylamine avec de l'acide nitrique concentré. Bien que les LIs présentent des propriétés intéressantes (ininflammabilité, stabilité thermique, faible pression de vapeur, etc.), ils ne peuvent toutefois pas être considérés comme de véritables solvants d'extraction « verts » notamment en raison de leur faible biocompatibilité et biodégradabilité, ainsi que de leur toxicité [2] [3].

[0006] Depuis le début des années 2000, des solvants eutectiques profonds (SEPs ; « Deep Eutectic Solvents » en langue anglaise, dont l'acronyme est DESs) ont été développés. Généralement définis comme une sous-catégorie des LIs ([4] et [5]), ces SEPs consistent en des mélanges d'au moins deux espèces qui s'associent entre elles par des liaisons intermoléculaires non-covalentes (en particulier par des liaisons hydrogènes). Ces interactions entraînent une diminution énergétique caractérisée par la température de fusion du mélange. On utilise la dénomination « mélange eutectique » lorsque le point de fusion du mélange (ou point eutectique), à un ratio molaire bien déterminé, est inférieur à celui des deux composés du mélange pris individuellement [6].

[0007] Les propriétés des SEPs sont similaires à celles des Lis (ou voisines de celles-ci) ; les avantages principaux inhérents aux SEPs étant leur facilité de préparation et le faible coût de leurs constituants. Parmi ces SEPs, on peut citer le chlorure de choline, qui joue le rôle d'accepteur de liaison hydrogène (ALH), et permet de former un mélange eutectique avec la plupart des donneurs de liaison hydrogène (DLH). Ainsi, il est possible de citer un SEP formé par le mélange du chlorure de choline et de l'urée (dans un ratio molaire 1/2), lequel fut historiquement un des premiers SEPs mis en évidence.

[0008] Toutefois, et bien que les SEPs aient déjà été testés en vue d'extraire des molécules d'intérêt à partir de matière(s) première(s) végétale(s) (par exemple pour extraire la quercétine et le kaempférol, cf. [7]), il convient de noter que la viscosité de ces SEPs (et en particulier de ceux comprenant du chlorure de choline comme ALH) demeure problématique pour l'extraction naturelle, et en particulier l'extraction végétale, au point que certains systèmes requièrent l'ajout d'additif(s) tel(s) que de l'eau pour être utilisés. A cela s'ajoute l'absence de preuve établie concernant la non-toxicité des SEPs en comparaison aux solvants LIs « traditionnels » dont le profil toxicologique a largement été interrogé par le passé. En outre, les SEPs comprennent des composés ALHs (tels que le chlorure de choline) et des composés DLHs obtenus par chimie de

synthèse, ce qui ne permet pas de garantir l'innocuité (ou à tout le moins la compatibilité avec les réglementations idoines en matière de produits biologiques, cf. notamment règlement CE n° 889/2008 du 5 septembre 2008 - portant sur les modalités d'application du règlement (CE) n° 834/2007 du Conseil relatif à la production biologique et à l'étiquetage des produits biologiques en ce qui concerne la production biologique, l'étiquetage et les contrôles - et ses modifications/rectifications, ainsi que le nouveau règlement (UE) 2018/848, entré en vigueur le 1^{er} janvier 2021), des composés et/ou des extraits obtenus à partir de matière(s) première(s) naturelle(s) (par exemple de matière(s) première(s) végétale(s)) par extraction au moyen de ces SEPs.

- [0009] C'est pourquoi, ces dernières années, une attention particulière a été accordée aux SEPs constitués uniquement de molécules naturelles. L'acronyme « NADES » (pour « Natural Deep Eutectic Solvents », dont la traduction en langue française est « solvant eutectique profond d'origine naturelle » (SEPNa)) a été proposé dans la demande PCT publiée sous la référence WO 2011/155829 A1). WO 2011/155829 A1 divulgue notamment un procédé d'extraction réalisé à partir d'une matière biologique (par exemple d'origine végétale), mis en œuvre au moyen d'un agent d'extraction consistant en un solvant eutectique profond d'origine naturelle ou un liquide ionique d'origine naturelle. Selon un mode de réalisation, ledit solvant eutectique profond est défini comme comprenant la combinaison d'au moins deux composés, sensiblement sans liaison chimique ou ionique, à savoir :
- [0010] - un acide organique naturel ou un composé inorganique, et
- [0011] - un sucre mono- ou dimérique naturel, un polyol, un acide aminé, un di ou triolcanol, ou la choline ou ses dérivés, tels que la phosphatidylcholine.
- [0012] Différents NADES et/ou procédés d'extraction incluant ces NADES ont été développés par la suite. A titre d'exemple, l'on peut citer l'enseignement de la demande PCT publiée sous la référence WO 2016/162703 A1. Cette dernière concerne un solvant d'extraction eutectique pour extraire, par exemple, un matériel biologique végétal, animal et/ou procaryote, ledit solvant d'extraction eutectique étant un mélange, décrit comme transparent, stable et fluide, comprenant :
- [0013] (a) de la bétaine ou une forme hydratée de la bétaine;
- [0014] (b) au moins un composé donneur de liaison hydrogène choisi dans le groupe constitué de polyols et d'acides organiques; et
- [0015] (c) de l'eau à condition que le solvant d'extraction eutectique ne contienne pas de sucre exogène et/ou de sel d'amine et/ou d'anion.
- [0016] Plus récemment encore, de nouveaux SEPs ont été décrits. L'acronyme « SUPRADES » pour « Supramolecular Deep Eutectic Solvents », dont la traduction en langue française est « Solvants eutectiques profonds supramoléculaires » (SEPsSup), a été proposé en 2020 (cf. [8]). Ces SUPRADES sont obtenus en

mélangeant un DLH avec un ALH (l'ALH étant une cyclodextrine). Ces mélanges à faible température de fusion (par exemple à température ambiante) sont décrits comme possédant une structure supramoléculaire. D'après les auteurs, les SUPRADES ainsi obtenus permettraient de maintenir les propriétés encapsulantes des cyclodextrines composant ces SEPs. Rapidement ensuite, la même équipe de recherche a découvert de nouveaux SUPRADES élaborés à partir de diverses cyclodextrines modifiées chimiquement (cf. [9]). D'après ces auteurs, de tels SUPRADES permettraient de solubiliser le trans-anéthole d'un facteur plus de 1000 fois supérieur à l'eau. Il est important de retenir que ces SUPRADES sont obtenus en mélangeant uniquement un DLH (par exemple l'acide lévulinique) avec uniquement un ALH (en l'espèce une cyclodextrine). Ces mélanges sont donc constitués de 2 molécules (mélanges binaires) entre lesquelles un nombre bien défini et limité de liaisons hydrogène s'établissent. Enfin, ces SUPRADES basés sur l'utilisation de cyclodextrines, bien qu'étant présentés comme des « solvants verts », sont susceptibles de ne pas être conformes aux réglementations idoines en matière de produits biologiques, dans la mesure où les cyclodextrines elles-mêmes ne sont pas conformes aux réglementations idoines en matière de produits biologiques.

- [0017] A la lumière de ce qui précède, il existe donc un besoin important de concevoir et mettre au point de nouveaux SEPNa :
- [0018] i) permettant d'obtenir une meilleure efficacité de solubilisation et/ou d'extraction (avantageusement de solubilisation et d'extraction),
- [0019] ii) susceptibles d'encapsuler – totalement ou partiellement - tout ou partie des composés, principes actifs ou substances ciblés,
- [0020] iii) satisfaisant aux critères de naturalité, biocompatibilité et biodégradabilité - afin de garantir la sécurité sanitaire du consommateur et de réduire au maximum l'impact environnemental associé à l'utilisation de tels solvants,
- [0021] iv) compatibles avec les réglementations idoines en matière de produits biologiques, et/ou
- [0022] v) dont au moins un des constituants joue le rôle d'agent technique (par exemple d'agent de compression) - qui plus est conforme aux réglementations idoines en matière de produits biologiques - évitant ainsi de devoir procéder à l'ajout d'agent(s) technique(s) conventionnel(s) (par exemple d'agent(s) de compression) en fin de procédé de préparation, dans le cadre de la mise au point d'une forme solide nécessitant traditionnellement un tel ajout (par exemple lors du procédé de formulation de comprimés par compression, lors de l'étape de séchage ou postérieurement à celle-ci).

Exposé de l'invention

- [0023] La présente invention vise à répondre à ce besoin. Celle-ci concerne un solvant eutectique d'origine naturelle, en particulier un solvant eutectique profond d'origine naturelle, tel qu'un solvant eutectique profond d'origine naturelle supramoléculaire, ledit solvant comprenant (ou consistant essentiellement en ou consistant en) :
- [0024] a. au moins un glucide d'origine naturelle polymérisé acyclique (GNPa) (en tant que composé ALH), et
- b. une pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents, ladite pluralité b) comprenant l'acide malique et l'acide citrique (en tant que composés DLH) ;
- [0025] ledit au moins un GNPa étant sélectionné parmi :
- [0026] i. les oligosaccharides et/ou polysaccharides homogènes non cycliques,
- ii. les oligosaccharides et/ou polysaccharides hétérogènes non cycliques, et
- iii. leurs mélanges.
- [0027] En effet, les inventeurs ont découvert que la combinaison des constituants a) et b) tels que définis supra permettait de préparer un solvant eutectique profond d'origine naturelle (tel qu'un solvant eutectique profond d'origine naturelle supramoléculaire) répondant au besoin susvisé.
- [0028] Les susdits oligosaccharides comprennent de 2 à 10 résidus osidiques, préféralement de 3 à 10 résidus osidiques (par exemple de 4 à 9 résidus osidiques). Les susdits polysaccharides, quant à eux, comprennent au moins 11 résidus osidiques.
- [0029] Selon un mode de réalisation, la susdite pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents b) consiste essentiellement en, ou consiste en, l'acide malique et l'acide citrique.
- [0030] Selon un mode de réalisation de l'invention, la susdite pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents b) comprend également l'acide tartrique.
- [0031] Selon un mode de réalisation :
- [0032] – lesdits oligosaccharides et/ou polysaccharides homogènes non cycliques sont sélectionnés parmi : l'inuline, les amidons modifiés, de préférence ayant un Dextrose Equivalent inférieur à 20, avantageusement inférieur à 20 et supérieur ou égal à 18, et leurs mélanges, et/ou
- lesdits polysaccharides hétérogènes non cycliques sont sélectionnés parmi l'acémannane et les polysaccharides hétérogènes non cycliques de la gomme d'acacia (à savoir présents au sein de la gomme d'acacia), et leurs mélanges.
- [0033] Selon un mode de réalisation de l'invention, ledit au moins un GNPa est a minima « soluble dans l'eau » au sens de la Pharmacopée Européenne (cf. définition infra) et, de préférence, a minima « facilement soluble dans l'eau » au sens de ladite Pharmacopée Européenne (cf. définition infra). Avantageusement, ledit au moins un GNPa est « facilement soluble dans l'eau » au sens de ladite Pharmacopée Européenne

(cf. définition infra).

- [0034] Selon un mode de réalisation de l'invention, ledit au moins un GNPa est sélectionné parmi l'inuline, une maltodextrine, les polysaccharides hétérogènes non cycliques de la gomme d'acacia, l'acémannane (par exemple présente au sein d'une poudre d'Aloe vera, telle qu'une poudre de jus de feuilles d'Aloe vera (de préférence sans HAD)) et leurs mélanges, de préférence parmi une maltodextrine, les polysaccharides hétérogènes non cycliques de la gomme d'acacia, l'acémannane et leurs mélanges ; de manière préférée ledit au moins un GNPa consistant en une maltodextrine et/ou l'acémannane.
- [0035] Selon un mode de réalisation, le susdit solvant eutectique d'origine naturelle selon l'invention comprend au moins une source de GNPa (comprenant ou consistant essentiellement en ledit au moins un GNPa), comme par exemple de la gomme d'acacia et/ou une poudre d'Aloe vera, telle qu'une poudre de jus de feuilles d'Aloe vera (de préférence sans HAD).
- [0036] Selon un mode de réalisation, le solvant eutectique d'origine naturelle selon l'invention comprend en outre :
- [0037] c) une pluralité de monoholosides, préférablement ladite pluralité c) comprenant le glucose et/ou le fructose, avantageusement les deux, et
- [0038] d) optionnellement des acides aminés et/ou des vitamines.
- [0039] L'association entre les constituants a) à c) ou a) à d) permet d'obtenir respectivement des systèmes ternaires (a+b+c) ou quaternaires (a+b+c+d) apparaissant favoriser encore davantage la solubilisation des composés cibles (typiquement composés à polarité intermédiaire) dans le solvant selon l'invention, via la formation de complexes supramoléculaires caractérisés par la multiplicité de liaisons hydrogène formées entre les différents ALH et DLH de ces systèmes ternaires ou quaternaires.
- [0040] En sus du glucose et/ou fructose, la susdite pluralité de monoholosides c) peut comprendre d'autres monoholosides tels que le mannose.
- [0041] Selon un mode de réalisation, le solvant selon l'invention comprend un ou plusieurs diholosides tels que le saccharose.
- [0042] Selon un mode de réalisation particulier, le solvant eutectique d'origine naturelle selon l'invention ne comprend pas de polyol.
- [0043] Selon un mode de réalisation de l'invention :
- [0044] - ledit au moins un GNPa représente au moins 5% massique, de préférence au moins 10% massique (par exemple au moins 20% massique, 30% massique, 40% massique, 50% massique), par rapport à la masse totale dudit solvant, et/ou
- [0045] - ladite pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents b) représente au moins 3% massique, de préférence au moins 5% massique, préférablement au moins 10% massique, avantageusement au moins 20% massique, par rapport à la masse totale

dudit solvant.

- [0046] Selon un mode de réalisation, le solvant eutectique d'origine naturelle selon l'invention comprend, consiste essentiellement en, ou consiste en, un mélange entre ledit au moins un GNPa et au moins un ingrédient d'origine naturelle, ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle comprenant ladite pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents b). De préférence, ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle comprend également ladite pluralité de monoholosides c), lorsque celle-ci est présente dans le solvant selon l'invention. Avantageusement, lorsque le solvant selon l'invention comprend les acides aminés et/ou les vitamines d), ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle comprend lesdits acides aminés et/ou les vitamines d). Selon un mode de réalisation de l'invention, ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle comprend, en sus de ladite pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents b), ladite pluralité de monoholosides c) et lesdits acides aminés et/ou les vitamines d).
- [0047] Selon un mode de réalisation de l'invention, ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle est :
- [0048] i) un jus de fruits, par exemple un jus de fruits concentré, de préférence un jus de citron, d'orange ou de pomme, préférablement un jus de citron ou d'orange, avantageusement un jus de citron ; ou
- [0049] ii) un mélange de jus de fruits, par exemple un mélange de jus de fruits concentrés, de préférence un mélange de jus de fruits sélectionnés parmi les jus de citron, d'orange et de pomme, de préférence un mélange de jus de citron et de jus d'orange.
- [0050] Les inventeurs ont découvert que ce mode de réalisation s'avérait particulièrement avantageux en ce qu'il permettait d'obtenir des solvants eutectiques profonds d'origine naturelle supramoléculaires particulièrement efficaces en termes de solubilisation et/ou d'extraction des composés cibles. Plus largement, les inventeurs ont découvert que le fait d'utiliser au moins un ingrédient d'origine naturelle tel que défini aux points i) et ii) supra s'avérait particulièrement avantageux en matière d'augmentation du pouvoir de solubilisation et/ou d'extraction observé lors de la mise en œuvre du solvant selon l'invention. Sans être liés par la théorie, cela peut vraisemblablement s'expliquer par le fait que ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle représente un environnement chimique complexe, comprenant notamment d'autres métabolites primaires tels que les acides aminés, les vitamines mais également, et de manière fort intéressante, une pluralité de glucides autres que le glucose (fructose, saccharose, etc.) et une pluralité d'acides organiques naturels différents (acide malique, acide citrique, etc.). Cet environnement chimique complexe expliquerait, selon toute vraisemblance, l'augmentation significative du pouvoir de solubilisation et/ou d'extraction d'un solvant eutectique d'origine naturelle le comprenant.

- [0051] Selon un mode de réalisation, le solvant eutectique d'origine naturelle selon l'invention comprend de l'eau exogène, par exemple de l'eau distillée, de préférence dans un pourcentage massique inférieur ou égal à 90%, par exemple inférieur ou égal à 80% ou 75%, par rapport à la masse totale du solvant ; de manière préférée l'eau exogène représentant un pourcentage massique supérieur ou égal à 50% par rapport à la masse totale du solvant. En particulier en fonction de la nature du matériel biologique (matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien), l'homme du métier saura s'il est opportun de réaliser un apport d'eau exogène, dans les conditions mentionnées précédemment, au solvant eutectique d'origine naturelle selon l'invention.
- [0052] L'invention a également pour objet l'utilisation d'un solvant eutectique d'origine naturelle tel que défini précédemment, pour solubiliser et/ou extraire, de préférence pour solubiliser et extraire, par exemple par extraction solide-liquide telle que l'extraction par macération, un ou plusieurs composé(s) d'un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien, de préférence d'un matériel végétal ou fongique, avantageusement d'un matériel végétal.
- [0053] Selon un mode de réalisation, l'utilisation susvisée consiste à solubiliser, extraire et encapsuler (totalement ou partiellement) ledit/lesdits un ou plusieurs composé(s).
- [0054] L'invention concerne également un procédé d'extraction d'un ou plusieurs composé(s) d'un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien, de préférence d'un matériel végétal ou fongique, avantageusement d'un matériel végétal, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :
- [0055] a) fourniture d'un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien,
- [0056] b) mise en contact dudit matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien avec au moins un solvant eutectique d'origine naturelle selon l'invention durant un laps de temps suffisant (par exemple compris entre 30 et 90 minutes ; durée aisément déterminable par l'homme du métier en fonction du cas d'espèce), de préférence sous agitation, pour permettre la solubilisation/extraction dudit ou desdits composé(s) et obtenir un extrait liquide,
- [0057] b') optionnellement séparation, par exemple par pressage ou par filtration, de l'extrait liquide obtenu à l'étape b) et du matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien résiduel, et
- [0058] c) récupération, postérieurement à l'étape b) ou à l'étape b'), lorsque ladite étape b') est présente, de l'extrait liquide, éventuellement après une étape de purification, par exemple par centrifugation.
- [0059] Selon un mode de réalisation, au moins une opération de réduction de la taille du matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien (avantageusement du matériel végétal, fongique, et/ou animal) est réalisée préalablement à l'étape a). De préférence, ladite opération de réduction de taille doit être suffisamment aboutie pour obtenir une

poudre fine ne contenant plus de particules grossières. Dans ce mode de réalisation, l'on peut éventuellement procéder à la récupération de l'extrait liquide - comprenant le/les composé(s) cible(s) dans le solvant selon l'invention - directement après l'étape b).

- [0060] Sans être liés par la théorie, lors de l'étape b) de mise en contact dudit matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien avec au moins un solvant eutectique (profond) d'origine naturelle selon l'invention, ledit solvant pénètre à l'intérieur des cellules du matériel considéré et parvient à solubiliser ledit/lesdits un ou plusieurs composé(s). Ceci constitue l'étape de solubilisation, qui peut être avantageusement optimisée via une agitation du mélange dudit matériel considéré avec ledit solvant (par exemple à 350 rpm). Une fois solubilisé(s), ledit/lesdits un ou plusieurs composé(s) subissent une désorption (permettant de les détacher des structures cellulaires auxquelles ils sont initialement attachés) puis une diffusion (permettant de les transférer de l'intérieur des cellules vers l'extérieur des cellules qui correspond audit solvant), ces deux phénomènes subséquents à la solubilisation correspondent à l'extraction. L'extraction peut également être avantageusement optimisée via une agitation du mélange dudit matériel considéré avec ledit solvant (par exemple à 350 rpm). Les deux étapes de solubilisation et d'extraction permettent in fine d'isoler dans ledit solvant une partie dudit/desdits un ou plusieurs composé(s) initialement contenu(s) dans le matériel considéré.
- [0061] Selon un mode de réalisation, le susdit procédé comprend postérieurement à l'étape c) :
- [0062] d) une étape de séchage, par exemple par lyophilisation et/ou atomisation, dudit extrait liquide, de manière à obtenir un extrait sec, et
- [0063] e) avantageusement au moins une étape de formulation adaptée pour obtenir une forme galénique solide, telle qu'un comprimé, un granule, une pastille, une gélule, une gomme, une poudre, un granulé, un patch; de préférence ladite étape de formulation étant une étape de compression, par exemple de compression directe, et ladite forme galénique solide ainsi obtenue étant un comprimé.
- [0064] Le fait qu'au moins un des constituants du solvant selon l'invention joue le rôle, de manière tout à fait novatrice, d'agent technique (par exemple d'agent de compression) - qui plus est, très vraisemblablement conforme aux réglementations idoines en matière de produits biologiques - permet avantageusement d'éviter de recourir à l'ajout d'agent(s) technique(s) exogène(s) en fin de procédé (à savoir lors de l'étape d) ou e) supra), dans le cadre de la mise au point d'une forme solide nécessitant traditionnellement un tel ajout (par exemple lors du procédé de formulation de comprimés par compression, postérieurement à l'étape de séchage). Cela permet notamment de simplifier l'étape - ou les étapes - de formulation, d'éviter le surcoût lié à la complexi-

fication du procédé pour permettre l'ajout de tel(s) d'agent(s) technique(s) exogène(s) et de maximiser les chances d'obtenir une forme galénique solide compatible avec les réglementations idoines en matière de produits biologiques.

- [0065] Selon un mode de réalisation de l'invention, ledit au moins un glucide d'origine naturelle polymérisé acyclique (GNPa) joue le rôle d'agent technique (par exemple d'agent de compression) lors de l'étape d) ou e) supra.
- [0066] L'invention a également pour objet un procédé d'extraction et d'encapsulation (totale ou partielle) d'un ou plusieurs composé(s) d'un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien, de préférence d'un matériel végétal ou fongique, avantageusement d'un matériel végétal, ledit procédé mettant en œuvre le procédé susvisé, dans lequel :
 - [0067] – à l'étape b) ledit matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien est mis en contact avec ledit au moins un solvant eutectique d'origine naturelle selon l'invention durant un laps de temps suffisant (durée aisément déterminable par l'homme du métier en fonction du cas d'espèce) pour permettre la solubilisation/extraction et l'encapsulation, totale ou partielle, dudit ou desdits composé(s) par un complexe supramoléculaire formé entre au moins les constituants a) et b) dudit au moins un solvant eutectique d'origine naturelle, et obtenir un extrait liquide comprenant ledit ou lesdits composé(s) ainsi encapsulé(s).
- [0068] L'encapsulation, totale ou partielle dudit ou desdits composé(s) participe à augmenter, dans sa globalité, sa/leur solubilisation. En effet, ledit/lesdits composé(s), formant un complexe supramoléculaire une fois encapsulé(s), est/sont dès lors davantage soluble(s) dans le solvant selon l'invention. En outre, et de façon particulièrement avantageuse, ladite encapsulation est susceptible d'augmenter la stabilité globale dans le temps dudit/desdits composé(s). A savoir, l'encapsulation est susceptible d'augmenter d'une part la stabilité chimique dudit/desdits composé(s) en préservant son/leur intégrité chimique malgré l'hypothétique exposition à divers agents chimiques et/ou biologiques a priori susceptibles de modifier la structure chimique dudit/desdits composé(s). De ce fait, la stabilité chimique apportée par l'encapsulation est susceptible de contribuer à une meilleure préservation des propriétés bioactives dudit/desdits composé(s). D'autre part, l'encapsulation est susceptible d'augmenter la stabilité thermique dudit/desdits composé(s) en le/les préservant des hypothétiques transformations chimiques induites par des variations de température. Grâce à cette augmentation de stabilité globale susceptible d'être apportée par l'encapsulation, la délivrance dudit/desdits composé(s) est susceptible d'être ciblée et/ou contrôlée (voire retardée), maximisant ainsi les propriétés bioactives dudit/desdits composé(s).
- [0069] Un autre objet de l'invention concerne une forme galénique liquide ou solide, de préférence solide, comprenant un ou plusieurs composé(s) d'un matériel végétal,

fongique, animal et/ou microbien, de préférence d'un matériel végétal ou fongique, avantageusement d'un matériel végétal, encapsulé(s), totalement ou partiellement, par un complexe supramoléculaire formé entre au moins les constituants a) et b) du solvant eutectique d'origine naturelle selon l'invention.

- [0070] Selon un mode de réalisation de l'invention, ladite forme galénique liquide ou solide ne contient pas d'agent(s) technique(s) exogène(s), à savoir ajouté(s) en sus du solvant eutectique (profond) d'origine naturelle selon l'invention.
- [0071] L'invention concerne également une composition pharmaceutique, un médicament (à usage humain ou animal, de préférence à usage humain), une denrée alimentaire telle qu'un complément alimentaire (à usage humain ou animal, de préférence à usage humain), un dispositif médical, un ADDFMS (cf. définition infra), comprenant, consistant essentiellement en, ou consistant en, la forme galénique liquide ou solide (de préférence solide) selon l'invention.
- [0072] L'invention a également pour objet l'utilisation d'un mélange comprenant au moins un glucide d'origine naturelle polymérisé acyclique (GNPa) et au moins un ingrédient d'origine naturelle comprenant de l'acide citrique et de l'acide malique pour la préparation d'un solvant eutectique d'origine naturelle, tel qu'un solvant eutectique profond d'origine naturelle (et en particulier un solvant eutectique profond d'origine naturelle supramoléculaire) ; ledit au moins un GNPa et ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle étant tels que définis précédemment.
- [0073] Définitions
- [0074] *Liquides ioniques (LIs)* : ce sont des sels liquides qui se différencient de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C. Un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante. Ces solvants sont constitués d'un cation, le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique. Des exemples de cations et d'anions communément utilisés pour formuler les liquides ioniques sont les suivants :
- [0075] - concernant les cations : tetraalkylammonium, tetraalkylphosphonium, alkylmethyli-midazolium et trialkyl sulfinium ;
- [0076] - concernant les anions : hexafluorophosphate, chlorure, glycolate et tetra-fluoborate.
- [0077] *Eutectique* : on utilise le terme mélange eutectique lorsque le point de fusion, ou point eutectique, d'un mélange d'au moins deux espèces qui s'associent entre elles par des liaisons intermoléculaires non-covalentes (en particulier par des liaisons hydrogènes) est inférieur à celui des deux composés du mélange pris individuellement.
- [0078] *Ingrédient d'origine naturelle* : un ingrédient d'origine naturelle est composé d'au moins une matière première d'origine naturelle, présente telle quelle dans la nature et non traitée, ou alors traitée par des procédés physiques et/ou chimiques autorisés selon

le référentiel de la norme ISO 16128 partie 1 (intitulée « Lignes directrices relatives aux définitions techniques et aux critères applicables aux ingrédients et produits cosmétiques naturels et biologiques - Partie 1 : Définitions des ingrédients ») ou encore décrits dans la Note d'information n°2009-136 (communicable au sens de la loi du 17 juillet 1978) de la DGCCRF. La ou les matières premières constituant un tel ingrédient d'origine naturelle ne sont pas obtenues par synthèse chimique. Elles peuvent être par exemple d'origine : végétale, minérale, fongique, ou microbienne, un produit de fermentation ou encore des substances actives d'origine naturelle issues de la ruche.

- [0079] *Liaison hydrogène* : la liaison hydrogène est une liaison chimique faible, impliquant un atome d'hydrogène à H acide et un atome électronégatif comme l'oxygène, l'azote et le fluor (cf. définition infra). Pour que cette liaison s'établisse, il faut être en présence d'un donneur de liaison hydrogène et d'un accepteur de liaison hydrogène.
- [0080] *Composé accepteur de liaison hydrogène (composé ALH)* : composé comprenant au moins un atome électronégatif porteur d'un doublet non liant (comme l'oxygène, l'azote et le fluor) permettant l'établissement d'au moins une liaison hydrogène avec un composé donneur de liaison hydrogène (cf. définition infra). Selon un mode de réalisation, ledit atome électronégatif porteur d'un doublet non liant est un atome d'oxygène, d'azote ou de fluor.
- [0081] *Composé donneur de liaison hydrogène (composé DLH)* : composé comprenant au moins un H acide - c'est-à-dire un atome d'hydrogène lié à un hétéroatome (comme dans les amines, alcools, thiols) - permettant l'établissement d'au moins une liaison hydrogène avec un composé accepteur de de liaison hydrogène (cf. définition supra). Selon un mode de réalisation, ledit H acide est présent au niveau d'une fonction amine, alcool ou thiol.
- [0082] *Solvants eutectiques profonds (SEPs) (« Deep Eutectic Solvents » en langue anglaise, dont l'acronyme est DESs)* : les solvants eutectiques profonds consistent en un mélange d'un accepteur de liaison hydrogène (ALH) et d'un donneur de liaison hydrogène (DLH). A titre d'exemples de donneur et d'accepteur de liaison hydrogène communément utilisés pour préparer des SEPs, l'on peut citer :
- [0083] - à titre d'accepteur de liaison hydrogène : le chlorure de choline, et
- [0084] - à titre de donneur de liaison hydrogène : l'urée et le 4-chlorophénol.
- [0085] *Solvants eutectiques profonds d'origine naturelle (SEPsNa) (ou « Natural Deep Eutectic Solvents », en langue anglaise ; acronyme anglais : NADES)* : solvants eutectiques profonds obtenus à partir de donneurs et d'accepteurs de liaison hydrogène qui sont d'origine naturelle.
- [0086] *Biosourcé* : matériel issu d'une ressource renouvelable, par exemple un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien. Ce matériel peut ou non avoir subi une transformation chimique et/ou enzymatique.

- [0087] *Supramoléculaire* : structure chimique d'un mélange d'au moins deux molécules liées entre elles par des liaisons non covalentes (par exemple par des liaisons hydrogènes). Aucune desdites au moins deux molécules constituant la nouvelle « supermolécule » (ou « complexe supramoléculaire ») n'est modifiée dans son intégrité chimique. En revanche, ladite « supermolécule » peut acquérir des propriétés qui n'étaient pas présentes avant l'établissement desdites liaisons non covalentes.
- [0088] *Cyclodextrine* : oligosaccharide cyclique obtenu par hydrolyse enzymatique de l'amidon (« cyclodextrine native ») puis éventuellement modifié chimiquement (« cyclodextrine modifiée »), composé de monomères de glucose. Les cyclodextrines ont une forme de cylindre conique creux et présentent ainsi une cavité interne hydrophobe et une surface externe hydrophile.
- [0089] *Solvants eutectiques profonds supramoléculaires (SEPsSup) (ou « Supramolecular Deep Eutectic Solvents », en langue anglaise ; acronyme anglais : SUPRADES)* : solvants eutectiques profonds obtenus en mélangeant un DLH avec un ALH (l'ALH étant une cyclodextrine) conduisant à un mélange supramoléculaire liquide à température ambiante.
- [0090] *Amidon modifié* : amidon dont la structure initiale a été modifiée par :
- [0091] • traitement physique : amidons prégélatinisés (cuisson préalable et déshydratation), extrudés ou compactés ;
 - [0092] • traitement chimique : oxydation, estérification, étherification, hydrogénation ;
 - [0093] • réticulation : traitement de l'amidon à une température inférieure à la température de gélatinisation ce qui induit la formation d'un faible pourcentage de ponts intramoléculaires ; la réticulation permet de diminuer le gonflement, augmente la résistance au cisaillement et permet la stérilisation ;
 - dépolymérisation contrôlée : l'hydrolyse partielle de l'amidon, qui peut être obtenue en milieu acide, est maintenant souvent réalisée par voie enzymatique ; elle fait alors appel à des enzymes déramifiantes (du type pululanase ou isoamylase) qui coupent les liaisons α -(16), à des amylases (α -amylases, produisant des oligosaccharides ou β -amylases, induisant une hydrolyse récurrente à partir de l'extrémité non réductrice des chaînes linéaires et produisant du maltose) et à des amyloglucosidases, exo-enzymes hydrolysant de façon répétitive aussi bien les liaisons 14 que les liaisons 16 et produisant du glucose. Le domaine d'application de ces techniques enzymatiques est la production de maltodextrines (dextrinisation) et celle de sirop de glucose par exemple ;
- [0094] [Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. Edition Lavoisier, Paris, 5ème édition, 2016, p87-89].
- [0095] Selon l'invention, l'amidon modifié est sélectionné parmi les amidons modifiés par

traitement physique, les amidons modifiés par traitement chimique, les amidons modifiés par réticulation, et/ou les amidons modifiés par dépolymérisation contrôlée. Selon un mode de réalisation, l'on utilise, aux fins de la présente invention un amidon modifié par dépolymérisation contrôlée, tel qu'un hydrolysât d'amidon (obtenu par hydrolyse partielle de l'amidon).

- [0096] *Glucides d'origine naturelle polymérisés acycliques (GNPa)* : molécules ou mélanges de molécules non cycliques résultant de la condensation plus ou moins importante de sucres monomériques, issu(e)s de matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien. Dans un mode de réalisation de l'invention, ces GNPa (composés ALH) sont sélectionnés parmi :
- [0097] (i) les oligosaccharides et/ou polysaccharides homogènes (à savoir résultant de la condensation de molécules d'un même type ose) non cycliques,
- [0098] (ii) les oligosaccharides et/ou polysaccharides hétérogènes (à savoir résultant de la condensation de molécules d'au moins deux types d'oses différents) non cycliques, et
- [0099] (iii) leurs mélanges.
- [0100] Les susdits oligosaccharides comprennent de 2 à 10 résidus osidiques (à savoir résultent de la condensation de 2 à 10 monomères osidiques), préférablement de 3 à 10 résidus osidiques (oligosaccharides dits « supérieurs » résultant de la condensation de 3 à 10 monomères osidiques). Les susdits polysaccharides (également dénommés « polysides » ou « glycanes »), quant à eux, comprennent au moins 11 résidus osidiques (à savoir résultent de la condensation d'au moins 11 monomères osidiques).
- [0101] Tel qu'indiqué précédemment, les oligosaccharides et/ou polysaccharides non cycliques peuvent être :
- [0102] a. Homogènes (homoglycanes), à savoir résultant de la condensation de molécules d'un même type ose, ceux-ci étant avantageusement sélectionnés parmi l'inuline (polymère de fructose, de numéro CAS 9005-80-5), les amidons modifiés, préférablement les amidons modifiés de Dextrose Equivalent (DE) inférieur à 20 (maltodextrines), avantageusement un amidon modifié (maltodextrine) de DE inférieur à 20 et supérieur ou égal à 18, et leurs mélanges ;
- b. Hétérogènes (hétéroglycanes), à savoir résultant de la condensation de molécules appartenant à aux moins deux types d'oses différents, ceux-ci étant avantageusement sélectionnés parmi les polysaccharides hétérogènes non cycliques de la gomme d'acacia (dérivé notamment d'arabinose, de galactose, de rhamnose et d'acide glucuronique, de numéro CAS 9000-01-5), l'acémannane (dérivé du glucose et du mannose, de numéro CAS 110042-95-0), et leurs mélanges.
- [0103] *Dextrose Equivalent (DE) (ou « Equivalent dextrose »)* : résultat d'une hydrolyse

totale de l'amidon (monomères). Plus le DE est élevé, plus l'hydrolyse est poussée. Un amidon a un DE proche de 0. Entre 20 et 100, on parle de sirop de glucose et on parle de maltodextrine pour un DE inférieur à 20.

[0104] Méthode de la Pharmacopée Européenne (monographie Maltodextrine n°1542) pour déterminer l'équivalent dextrose (en italique) :

[0105] *Equivalent dextrose (ED) : ne diffère pas de plus de 2 unités ED de la valeur nominale.*

[0106] *Dans une fiole jaugée de 500 mL, dissolvez une quantité de maltodextrine, correspondant à 2,85-3,15 g de glucides réducteurs, calculés en équivalent dextrose, dans de l'eau R et complétez à 500,0 mL avec le même solvant. Transférez la solution dans une burette de 50 mL.*

[0107] *Introduisez 25,0 mL de solution cupri-tartrique R dans une fiole de 250 mL et ajoutez 18,5 mL de solution à examiner contenue dans la burette, mélangez et ajoutez quelques billes de verre. Placez la fiole sur une plaque chauffante préalablement réglée pour que la solution commence à bouillir après 2 min + 15 s. Maintenez à ébullition pendant exactement 120 s, ajoutez 1 mL d'une solution de bleu de méthylène R à 1 g/L et titrez par la solution à examiner (V_1) jusqu'à disparition de la coloration bleue. Maintenez la solution à ébullition pendant tout le titrage.*

[0108] *Étalonnez la solution cupri-tartrique avec une solution de glucose R à 6,00 g/L (V_0).*

[0109] *Calculez l'équivalent dextrose à l'aide de l'expression suivante :*

[0110] [Math.1]

$$\frac{300 \times V_0 \times 100}{V_1 \times M \times D}$$

[0111] V_0 = volume total de solution étalon de glucose, en millilitres,

[0112] V_1 = volume total de solution à examiner, en millilitres,

[0113] M = masse de l'échantillon en grammes,

[0114] D = teneur pour cent de matière sèche dans la substance.

[0115] Comme cela est connu dans l'état de la technique, les oligosaccharides et polysaccharides résultent de la condensation de plusieurs molécules d'oses. Ce sont des molécules naturelles, ou chaque ose est lié à son voisin par l'intermédiaire d'une liaison osidique, formée par élimination d'une molécule d'eau entre l'hydroxyle hémiacétalique en C-1 d'un ose et l'un des hydroxyles de l'autre molécule osidique.

[0116] A la différence des cyclodextrines, les GNPa selon l'invention sont tout à fait susceptibles d'être conformes aux réglementations idoines en matière de produits biologiques, ce qui représente un avantage significatif.

[0117] De surcroît, et sans être liés, par la théorie, les GNPa selon l'invention – bien que non cycliques – apparaissent capables de former des complexes supramoléculaires avec les composés à polarité intermédiaires, ce qui favorise la solubilisation de ces derniers.

- [0118] *Acémannane (communément dénommée « Aloevérose »)* : l'acémannane (C66H100NO49-, CAS RN 110042-95-0), est composé d'un ou plusieurs polymère(s) de glucose et de mannose naturels. Le MeSH (Medical Subject Headings), dictionnaire qui fait référence dans le domaine biomédical, a classé l'acémannane comme un agent gastro-intestinal, un agent antiviral, un agent anticancéreux et un adjuvant immunologique. [MeSH Supplementary Concept Data. Acemannan. U.S. National Library of Medicine. 2020/11/24. <https://meshb-prev.nlm.nih.gov/record/ui?ui=C058414>]. La monographie canadienne référence le gel d'Aloe vera comme émollient pour aider à apaiser l'irritation / inflammation du tractus gastro-intestinal et comme source d'antioxydants [Health Canada. Natural Health Product. Aloe vera leaf gel – Oral. August 28, 2018. <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdipsn/atReq.do?atid=aloe.gel&lang=eng>].
- [0119] *Inuline* : l'inuline (CAS 9005-80-5) est un polymère de fructose, polysaccharide naturel, indigeste et non absorbable, produit par certaines plantes et doté d'une activité prébiotique reconnue. L'inuline stimule la croissance des bactéries bénéfiques dans le côlon, notamment les bifidobactéries et les lactobacilles, modulant ainsi la composition de la microflore intestinale. Ce microbiote protège contre les agents pathogènes, les toxines et les substances toxiques, qui peuvent provoquer une inflammation pouvant devenir chronique [Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. Edition Lavoisier, Paris, 5ème édition, 2016, p103-109].
- [0120] *Gomme acacia (ou gomme arabique)* : la gomme d'acacia (CAS RN CAS 9001-01-5), également connue sous le nom de gomme arabique, est l'exsudat gommeux séché des arbres tropicaux et subtropicaux *Acacia senegal*. L'acacia est un agrégat complexe et lâche de sucres et d'hémicelluloses d'un poids moléculaire élevé d'environ 240 000-580 000 Da. L'exsudat est un polysaccharide protéique, qui consiste essentiellement en un noyau d'acide arabe auquel sont liés du calcium, du magnésium et du potassium ainsi que les sucres arabinose, galactose et rhamnose. L'ingrédient est une poudre blanche ou blanc jaunâtre, lentement soluble dans l'eau. La gomme d'acacia est principalement utilisée dans les formulations pharmaceutiques orales et topiques comme agent de suspension et émulsifiant. Il est également utilisé dans la formulation de pastilles, comme liant de comprimés, et peut produire des comprimés avec un temps de désintégration prolongé. Dans l'alimentation, la gomme d'acacia est utilisée comme émulsifiant et agent épaississant dans les glaçages, les garnitures, les bonbons mous, les chewing-gums et autres confiseries [Rowe RC, Sheskey PJ, Weller PJ. Acacia. In: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2009. p 206-8].
- [0121] *Solubilité* : au sens de la Pharmacopée Européenne (prescriptions générales), la solubilité d'une matière dans un liquide est définie par les termes ayant la signification

suivante pour une température de 15 à 25°C :

[0122]	Termes descriptifs	Volumes approximatifs de solvant en millilitres par gramme de substance
	Très soluble	Inférieur à 1
	Facilement soluble	De 1 à 10
	Soluble	De 10 à 30
	Assez soluble	De 30 à 100
	Peu soluble	De 100 à 1000
	Très peu soluble	De 1000 à 10 000
	Pratiquement insoluble	Plus de 10 000

[0123] Le terme « partiellement soluble » est utilisé dans le cas d'un mélange dont seuls certains constituants se dissolvent.

[0124] La solubilisation des GNPa a été vérifiée dans l'eau dans une limite de 15% massique, ces 15% massique représentant la quantité maximale de GNPa introduite dans une préparation pour sa fonctionnalité d'agent technique de formulation.

[0125] 15% massique de GNPa correspond environ à une concentration massique de 150 g/L de GNPa dans le solvant considéré, soit environ 6,67 mL de solvant par g de GNPa. C'est pourquoi, au vu de la classification de la Pharmacopée Européenne, les GNPa selon l'invention sont considérés comme étant « facilement solubles » dans l'eau (ainsi que dans les solvants considérés dans le cadre de la présente invention).

[0126] *Solvants eutectiques profonds d'origine naturelle supramoléculaires (SEPsNaSup)* (ou « *Supramolecular Natural Deep Eutectic Solvents* », en langue anglaise ; acronyme anglais : SUPRANADES) : solvants eutectiques profonds obtenus en mélangeant au moins un DLH avec au moins un ALH qui sont d'origine naturelle et conduisant à un mélange supramoléculaire liquide à température ambiante. Les SUPRANADES selon l'invention associent au moins un GNPa (composés ALH), tel que défini précédemment, à une pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents,

ladite pluralité b) comprenant l'acide malique et l'acide citrique (composés DLH) (et également, le cas échéant, de sucres monomériques), ladite pluralité b) étant par exemple comprise au sein de jus de fruits, préférentiellement des jus de fruits concentrés utilisés seuls et ou/en combinaison, avantageusement du jus d'orange et/ou de pomme, très avantageusement du jus de citron. De tels jus de fruits préférentiellement concentrés sont avantageusement riches en acides organiques tels que notamment l'acide citrique et l'acide malique, ainsi qu'avantageusement riches en glucides monomériques tels que notamment le glucose et le fructose. Ces jus comportent également avantageusement une quantité non négligeable d'eau.

- [0127] *Dérivés HydroxyAnthracéniques (DHA ou « HydroxyAnthracene derivatives », en langue anglaise, acronyme anglais : HAD)* : substances naturelles présentes notamment dans les feuilles d'Aloe vera, ayant des propriétés laxatives et dont l'utilisation en santé humaine n'est pas souhaitable dans le cadre du domaine d'application de cette invention. Les denrées alimentaires contenant des préparations de plantes à HAD doivent dorénavant présenter une teneur en aloé-émuline, en émuline et en aloïnes (A + B), inférieure à 1 ppm selon le Règlement (UE) 2021/468 de la Commission du 18 mars 2021, paru au Journal Officiel du 19 mars 2021.
- [0128] *Agent technique* : une matière première ajoutée dans un but technologique. L'agent technique intervient et joue le rôle pour lequel il a été utilisé au stade de la fabrication, du conditionnement ou du stockage du produit (en particulier d'un produit sous forme solide/sèche). Par exemple, ces agents techniques peuvent faciliter la compression, l'écoulement, la conservation ou la stabilité du produit dans le temps.
- [0129] *Agent de compression* : agent technique dont les caractéristiques physiques intrinsèques confèrent à la préparation à laquelle il est ajouté, l'acquisition d'une cohésion sous l'effet d'une contrainte, et conduisant à la formation d'un compact solide, notamment de type comprimé.
- [0130] *Composés à polarité intermédiaire* : un composé à polarité intermédiaire est un composé se situant entre les composés polaires, tels que l'eau, et les composés apolaires, tels que l'huile végétale.
- [0131] *Acide organique d'origine naturelle* : par « acide organique d'origine naturelle », l'on entend, au sens de la présente invention, un acide organique (à base de carbone) présent tel quel dans la nature (en particulier naturellement présent dans le règne animal, végétal et/ou fongique) et compatible pour une utilisation pharmaceutique, nutritionnelle, alimentaire et/ou cosmétique.
- [0132] *Rutine* : la rutine (n°CAS : 153-18-4, synonymes rutoside ou quercétine 3-rutinoside) est un flavonoïde présent dans de nombreux végétaux. Elle a montré des propriétés antiallergiques, anti-inflammatoires, antiprolifératives, antioxydantes. Ce bioflavonoïde a de multiples effets sur l'organisme, un des plus importants étant de réduire la fragilité

et la perméabilité des capillaires. Les flavonoïdes améliorent aussi l'action de la vitamine C sur l'organisme en augmentant son absorption et en retardant son élimination. On trouve la rutine et ses dérivés synthétiques (la troxérutine par exemple) comme principes actifs de plusieurs médicaments veinotoniques, prescrits en cas de jambes lourdes, de varices, d'hémorroïdes, mais aussi de baisse d'acuité visuelle liée à une fragilité des petits vaisseaux de la rétine [10]. Tel qu'indiqué au fil de la présente demande de brevet, la rutine est peu soluble dans l'eau puisque son hydrosolubilité est de 0.125 mg/mL, soit $1,25 \times 10^{-4}$ g/mL, selon la Pharmacopée européenne en vigueur (cf. 5.11. Caractères).

- [0133] *Jus de fruits (ou « jus de fruit »)* : un jus de fruits est le produit fermentescible mais non fermenté obtenu à partir des parties comestibles de fruits sains et mûrs, frais ou conservés par réfrigération ou congélation, d'une espèce ou de plusieurs espèces en mélange, possédant la couleur, l'arôme et le goût caractéristiques du jus des fruits dont il provient (cf. Directive 2001/112/CE du 20 décembre 2001 relative aux jus de fruits et à certains produits similaires destinés à l'alimentation humaine, et ses modifications en vigueur (notamment la Directive 2012/12/UE), en particulier l'Annexe I relatif aux Dénominations, définitions des produits et caractéristiques). Les arômes, les pulpes et les cellules obtenus par des moyens physiques appropriés à partir de fruits de la même espèce peuvent être restitués au jus de fruits. Dans le cas des agrumes, le jus de fruits doit provenir de l'endocarpe. Toutefois, le jus de limette peut être obtenu à partir du fruit entier. Lorsque les jus sont obtenus à partir de fruits comprenant des pépins, graines et peaux, les parties ou composantes des pépins, graines et peaux ne sont pas incorporées dans le jus. Cette disposition ne s'applique pas dans les cas où les parties ou composantes des pépins, graines et peaux ne peuvent être éliminées par les bonnes pratiques de fabrication. Le mélange de jus de fruits et de purée de fruits est autorisé dans la production de jus de fruits. Selon un mode de réalisation de l'invention, le jus de fruits est différent du jus de coco (également dénommé « eau de coco » et désignant le liquide contenu dans la cavité centrale de la noix de coco).
- [0134] *Jus de fruits concentré (ou « jus de fruit concentré »)* : un jus de fruits concentré est le produit obtenu à partir de jus de fruits d'une ou plusieurs espèces de fruits par l'élimination physique d'une partie déterminée de l'eau de constitution (cf. Directive 2001/112/CE du 20 décembre 2001). Selon un mode de réalisation, l'élimination est d'au moins 50% de l'eau de constitution. Les arômes, les pulpes et les cellules obtenus par des moyens physiques appropriés à partir de fruits de la même espèce peuvent être restitués au jus de fruits concentré.
- [0135] *Jus de citron concentré (ou « jus de citrons concentré »)* : jus de fruits concentré obtenu à partir du fruit de la plante *Citrus limon* (L.) Burm.f.
- [0136] *Jus de pomme concentré (ou « jus de pommes concentré »)* : jus de fruits concentré

obtenu à partir du fruit de la plante *Malus domestica* Borkh.

[0137] *Jus d'orange concentré* (ou « *jus d'oranges concentré* ») : jus de fruits concentré obtenu à partir du fruit de la plante *Citrus sinensis* L.

[0138] *Echelle de Brix* : l'échelle de Brix permet de mesurer, en degrés Brix (°B), la fraction de matière sèche dans un liquide, c'est-à-dire le pourcentage de matière sèche dans un liquide.

[0139] *Méthode de détermination du degré Brix* : dans le cadre de la présente invention, le degré Brix est mesuré à une température de 20°C à l'aide d'un réfractomètre, lequel détermine l'indice de réfraction de la lumière d'une matrice. Cette matrice s'observe par la déviation d'un faisceau lumineux selon la nature du milieu dans lequel il se propage. L'angle du faisceau dévie en fonction du taux de matière sèche soluble dans le milieu, plus la consommation de matière sèche soluble est élevée, plus la réfraction est importante.

[0140] *Extraction solide-liquide* : opération consistant à mettre en contact au moins un solide et au moins un liquide, et à séparer, grâce audit au moins un liquide, un ou plusieurs composé(s) soluble(s), « les solutés », contenu(s) dans un matériau solide insoluble. Le ou les liquide(s) d'extraction est/sont appelé(s) solvant(s), le ou le(s) composé(s) soluble(s) peut/peuvent être solide(s) ou liquide(s). Enfin, le solide insoluble peut être massif ou poreux et se présente, en général, sous la forme de particules poreuses ou cellulaires avec des membranes semi-perméables.

[0141] *Macération* : technique d'extraction solide-liquide qui consiste à laisser au moins un corps solide dans un liquide (solvant) ou un mélange de liquides (solvants), généralement froid, pour en extraire les espèces chimiques.

[0142] *Macérât* : produit d'une macération. Il est constitué d'un mélange corps solide/solvant(s).

[0143] *Matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien* (également dénommé « substrat végétal, fongique, animal et/ou microbien ») : s'entend de toute matière de nature végétale, fongique, animale et/ou microbienne à partir de laquelle un ou plusieurs composé(s) d'intérêt est/sont extrait(s) par une opération d'extraction.

[0144] *Matériel fongique* (également dénommé « substrat fongique ») : s'entend de toute matière fongique (telle que champignon(s), lichen(s), partie(s) de champignons et/ou de lichens) entière ou dont la taille a été réduite si opportun/nécessaire, par exemple par fragmentation (cassure, écrasement etc.), coupe, broyage ou pulvérisation. Le matériel fongique peut être utilisé sous forme desséchée ou à l'état frais.

[0145] *Matériel végétal* (également dénommé « substrat végétal ») : s'entend de toute matière végétale (telle que plantes, partie(s) de plantes, fruits, algues, ou leurs mélanges), entière ou dont la taille a été réduite si opportun/nécessaire, par exemple par fragmentation (cassure, écrasement etc.), coupe, broyage ou pulvérisation. Le

matériel végétal peut être utilisé sous forme desséchée ou à l'état frais. Selon l'invention, le matériel végétal est choisi de préférence parmi le bois, les tiges, les pétales, les feuilles, les parties aériennes, les racines, les rhizomes, les sommités fleuries, les fleurs, le germe, les écorces, les graines, les fruits ou leurs mélanges.

[0146] Dans le cas où le matériel biologique est une plante, l'extraction peut être effectuée à partir de l'ensemble de la plante ou d'une ou plusieurs partie(s) de la plante, et notamment choisie(s) parmi la racine, la tige, l'écorce, la fleur, la graine, le germe et/ou la feuille et leurs mélanges. Selon un mode avantageux, il s'agit préférentiellement des parties aériennes c'est-à-dire les feuilles et les tiges, et préférentiellement les feuilles.

[0147] Selon un mode de réalisation de l'invention, le matériel végétal et/ou ou fongique est sélectionné parmi la liste non-exhaustive suivante :

[0148] *Allium sativum*, *Medicago sativa*, *Aloe barbadensis*, *A. ferox*, *A. vera*, *A. comosus* (= *A. sativus*), *Angelica archangelica* (= *A. officinalis*), *Hippophae rhamnoides*, *Artemisia vulgaris*, *Arnica montana*, *Cynara scolymus*, *Withania somnifera*, *Astragalus membranaceus*, *Astragalus mongholicus*, *Calluna vulgaris*, *Crataegus azarolus*, *Crataegus oxyacantha*, *Crataegus monogyna*, *Crataegus laevigata*, *Crataegus pentagyna*, *Crataegus nigra*, *Avena sativa*, *Bacopa monnieri*, *Ballota nigra*, *Bambusa bambos* (= *B. arundinacea*), *Arctium lappa* (= *A. majus*, *L. major*), *Ocimum sanctum*, *Citrus aurantium var aurantium*, *Verbascum thapsus*, *V. densiflorum*, *Betula pendula*, *Betula pubescens*, *Rhamnus frangula* (= *Frangus alnus*), *Boswellia carteri*, *B. serrata*, *Borago officinalis*, *Buxus sempervirens*, *Arctostaphylos uva-ursi*, *Theobroma cacao*, *Vaccinium macrocarpon*, *Cinnamomum verum* (= *C. zeylanicum*), *Cinnamomum cassia* (= *C. aromaticum*), *Ceratonia siliqua* 29, *Rhamnus purshianus* (= *Frangula purschiana*), *Ribes nigrum*, *Silybum marianum*, *Cichorium intybus*, *Agropyron repens* 34, *Chrysanthellum indicum*, *Cimicifuga racemosa* (= *Actea racemosa*), *Coleus forskohlii*, *Papaver rhoeas*, *Cucurbita pepo*, *Curcuma longa*, *Cupressus sempervirens*, *Echinacea angustifolia*, *A. pallida*, *E. purpurea*, *Eleutherococcus senticosus*, *Ephedra* sp, *Eschscholtzia californica*, *Eucalyptus globulus*, *Eucalyptus radiata*, *Eupatorium cannabinum*, *Trigonella foenum-graecum*, *Ruscus aculeatus*, *Fraxinus excelsior*, *F. oxyphylla*, *Fucus vesiculosus*, *F. serratus*, *Fumaria officinalis*, *Vitex agnus-castus*, *Juniperus communis*, *Gentiana lutea*, *Zingiber officinale*, *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, *Tanacetum parthenium*, *Chrysanthemum parthenium*, *Uncaria tomentosa*, *Paullinia cupana*, *Viscum album*, *Commiphora mukul*, *Hamamelis virginiana*, *Harpagophytum procumbens*, *Harpagophytum zeyheri*, *Humulus lupulus*, *Hydrastis canadensis*, *Plantago ovata*, *Sterculia urens*, *Piper methysticum*, *Cola nitida*, *Lavandula angustifolia*, *L. officinalis*, *L. vera*, *Hedera helix*, *Glechoma hederacea*, *Linum usitatissimum*, *Zea mays*, *Aesculus hippocastanum* 73, *Marrubium album*, *Ilex paraguariensis*, *Matricaria recutita*, *Malva sylvestris*, *Melilotus officinalis*, *Melissa of-*

ficinalis, Mentha piperita, Menyanthes trifoliata, Hypericum perforatum, Commiphora molmol, Vaccinium myrtillus, Nigella sativa, Olea europaea, Oenothera biennis, Ulmus rubra (= Ulmus fulva), Orthosiphon stamineus, Urtica dioica, Sabal serrulata, Serenoa repens, Carica papaya, Passiflora incarnata, Pelargonium sidoides, Voolatriscolor, V. arvensis, Vinca minor, Phyllanthus niruri, Hieracium pilosella, Pinus sylvestris, Taraxacum officinalis, Plantago major, Portulacca oleracea, Equisetum arvense, Equisetum hiemale, Artemisia annua, Cinchona sp, Raphanus sativus, Ulmaria filipendula (=Spiraea ulmaria), Rosmarinus officinalis, Salvia officinalis, Salix sp (Salix alba, S. fragilis, S. purpurea), Scutellaria baicalensis, Cassia senna, Cassia angustifolia, Lentinus edoda, Glycine max, Solidago virga aurea, Calendula officinalis, Sambucus nigra, Camellia sinensis (= C. thea, Thea sinensis), Styphnolobium japonicum (Sophora japonica), Thymus vulgaris, Tilia cordata, T. platyphyllos, T. sylvestris, Trifolium pratense, Urtica urens, Valeriana officinalis, Erigeron canadensis, Vitis vinifera rubra, Pausinystalia yohimbe, et leurs mélanges.

[0149] *Composé bioactif* : composé possédant - ou étant susceptible de posséder - une activité pharmacologique, métabolique, immunologique et/ou physiologique chez l'homme ou l'animal.

[0150] *Pressage* : opération de séparation solide-liquide par pression permettant la séparation de l'extrait liquide obtenu après solubilisation/extraction du matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien résiduel.

[0151] *Réduction de la taille du matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien* : opération - ou ensemble d'opérations - consistant à réduire la taille dudit matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien (en particulier du matériel végétal, fongique et/ou animal) à partir duquel l'on souhaite effectuer au moins une opération de solubilisation et/ou d'extraction. Tel qu'indiqué précédemment, cette réduction peut être obtenue, par exemple, par fragmentation (cassure, écrasement etc.), coupe, broyage ou pulvérisation du matériel d'intérêt (en particulier du matériel végétal, fongique et/ou animal).

[0152] *Dispositif médical* : tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes: — diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie, — diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci, — investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique, — communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue

par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens (cf. Règlement (UE) 2017/745).

[0153] La présente invention trouve notamment à s'appliquer au domaine des dispositifs médicaux.

[0154] *Complément alimentaire* : composition à usage humain ou animal (de préférence à usage humain) dont le but est de compléter le régime normal et qui constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.

[0155] La présente invention trouve notamment à s'appliquer au domaine des compléments alimentaires à usage humain ou animal, de préférence à usage humain.

[0156] *Aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales (ADDFMS)* : conformément à la législation française, et plus particulièrement à l'Article L5137-1 du Code de la santé publique, « On entend par aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales les aliments destinés à une alimentation particulière qui sont spécialement traités ou formulés pour répondre aux besoins nutritionnels des patients. Ils sont destinés à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des aliments ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées, ou dont l'état de santé appelle d'autres besoins nutritionnels particuliers qui ne peuvent être satisfaits par une modification du régime alimentaire normal ou par un régime constitué d'aliments destinés à une alimentation particulière ou par une combinaison des deux ».

[0157] La présente invention trouve notamment à s'appliquer au domaine des ADDFMS.

[0158] *Pluralité* : deux ou plus.

Brève description des dessins

[0159] Certains aspects de l'invention seront mieux appréhendés à la lecture de la description détaillée présentée ci-après, faite en référence aux figures 1 à 11, dans lesquelles :

- [0160] – [Fig.1] représente la structure chimique de la rutine ($C_{27}H_{30}O_{16}$) et permet d'appréhender les charges positives et négatives portées par cette molécule,
- [Fig.2] est une droite de régression linéaire correspondant à la courbe de calibration de la rutine solubilisée dans le DMSO réalisée au spectrophotomètre UV-visible, les résultats expérimentaux des exemples 1 à 5 infra reposent sur

cette calibration,

- [Fig.3] représente la structure chimique de la curcumine ($C_{21}H_{20}O_6$),
- [Fig.4] est un diagramme en bâtons présentant les résultats expérimentaux (comparatifs) de l'exemple 1,
- [Fig. 5-6] sont des diagrammes en bâtons présentant les résultats expérimentaux (comparatifs) de l'exemple 2,
- [Fig.7] est un diagramme en bâtons présentant les résultats expérimentaux (comparatifs) et les calculs théoriques de l'exemple 3,
- [Fig.8] est un diagramme en bâtons présentant les résultats expérimentaux (comparatifs) de l'exemple 4,
- [Fig.9] est un diagramme en bâtons présentant les résultats expérimentaux (comparatifs) de l'exemple 5,
- [Fig.10] est une comparaison de chromatogrammes réalisés à l'UHPLC-DAD correspondant aux résultats expérimentaux de l'exemple 6,
- [Fig.11] est un diagramme en bâtons présentant les résultats expérimentaux (comparatifs) de l'exemple 7 réalisés à l'UHPLC-DAD.

Description détaillée

- [0161] La description détaillée ci-après a pour but d'exposer l'invention de manière suffisamment claire et complète, notamment à l'aide d'exemples, mais ne doit en aucun cas être regardée comme limitant l'étendue de la protection aux modes de réalisation particuliers et aux exemples présentés ci-après.

Exemples

- [0162] Matériel et Méthodes utilisés aux fins des présents exemples.
- [0163] A. Matériels végétaux
- [0164] Matériel végétal utilisé : les fleurs de Sophora (*Sophora japonica* L.) - et plus précisément les boutons floraux. Les fleurs de *Sophora japonica* L. sont connues pour leur richesse en rutine. Par conséquent, cette matrice a été choisie comme plante de référence pour l'étude du pouvoir d'extraction de cette molécule à grand intérêt pour les industries pharmaceutique, nutraceutique, cosmétique et du complément alimentaire.
- [0165] B. Etude du pouvoir de solubilisation
- [0166] B.1 Solvants de référence
- [0167] L'eau distillée est utilisée comme solvant de référence dans les essais de solubilité (solubilisation) et d'extraction.
- [0168] En outre, un SUPRADES de référence, comprenant un mélange de molécules pures acide lévulinique/(2-Hydroxypropyl)- β -cyclodextrine 70/30 m/m (Lev-HPBCD) désigné ci-après « SUPRADES Lev-HPBCD » est utilisé dans les exemples 1 et 2. Ce

SUPRADES de référence, reproduit par les inventeurs à des fins de test et de comparaison, est issu des travaux décrits dans la publication [9].

- [0169] *B.2 Préparation des solvants comprenant des mélanges d'ingrédients d'origine naturelle*
- [0170] Dans un premier temps, des mélanges d'ingrédients d'origine naturelle ont été explorés en tant que solvant pour la solubilisation et par la suite pour l'extraction de composés d'intérêt à polarité intermédiaire.
- [0171] Ces produits naturels sont des jus de fruits concentrés, tels que le jus de citron concentré ou le jus de pomme concentré, et des glucides naturels polymérisés acycliques (GNPa) comme la maltodextrine ou la poudre de jus de feuille d'aloë (riche en acémannane), sans dérivés hydroxyanthracéniques (HAD).
- [0172] Dans un souci de simplification, aux fins des présents exemples, l'acronyme « GNPa » désigne indistinctement les GNPa *per se* et les sources de GNPa.
- [0173] Les valeurs de densité, humidité, pH et compositions de ces jus et GNPa sont présentées dans le [Table 1] infra.

[0174] [Tableaux1]

Produit naturel	Densité	pH	Humidité	Degré Brix à 20°C	Glucose	Acide malique	Acide citrique
	Sans unité	Sans unité	%	°	% Poids sec (DW)	g/L	g/L
Jus de citron concentré	1,23+0,00	2,60+0,00	55,00+0,00	45,00+0,00	-	23,32+2,94	381,93+15,01
Jus de pomme concentré	1,36+0,00	4,5+0,00	29,30+0,14	70,70+0,14	-	27,71+3,45	0,38+0,14
Maltodextrine	-	4,75+075	<5,00	-	8,00+0,00	-	-
Poudre de jus de feuilles d'aloë (sans HAD)	-	4,50+0,30	<8,00	-	6,00+0,00	12,00+0,00	-
						% (DW)	
Produit naturel	Densité	pH	Humidité	Degré Brix à 20°C	Glucose	Acide malique	Acide citrique
	Sans unité	Sans unité	%	°	% Poids sec (DW)	g/L	g/L
Jus de citron concentré	1,23+0,00	2,60+0,00	55,00+0,00	45,00+0,00	-	23,32+2,94	381,93+15,01
Jus de pomme concentré	1,36+0,00	4,5+0,00	29,30+0,14	70,70+0,14	-	27,71+3,45	0,38+0,14
Maltodextrine	-	4,75+075	<5,00	-	8,00+0,00	-	-

Poudre de jus de feuilles d'aloë (sans HAD)	-	4,50+0,30	<8,00	-	6,00+0,00	12,00+0,00 % (DW)	-
---	---	-----------	-------	---	-----------	----------------------	---

- [0175] Des mélanges de jus de fruits concentrés et de GNPa ont été ainsi préparés en se basant sur leurs teneurs initiales en acides organiques, en glucides monomériques et en glucides polymérisés selon un mode de réalisation de l'invention.
- [0176] Plus précisément, les GNPa ont été solubilisés à hauteur de 15% massique soit 150 g/L dans les jus de fruits concentrés. Dans un souci de concision, le mélange ainsi obtenu est désigné ci-après « SUPRANADES ». En outre, si le jus de fruits concentré utilisé pour former ce mélange est le jus de citron concentré - désigné si après « CCJ » - et si le GNPa utilisé pour former ce mélange est la maltodextrine - désignée si après « Malto » - alors le mélange ainsi obtenu est désigné ci-après « SUPRANADES CCJ Malto ». De même, si le jus de fruits concentré utilisé pour former ce mélange est CCJ et si le GNPa utilisé pour former ce mélange est la poudre de jus de feuilles d'aloë - désignée si après « Aloe » - alors le mélange ainsi obtenu est désigné ci-après « SUPRANADES CCJ Aloe ».
- [0177] Par ailleurs, aux fins de l'exemple 5 sont testées des versions diluées de ces SUPRANADES CCJ en utilisant par exemple du jus de citron concentré dilué dans de l'eau ajoutée (à savoir de l'eau distillée, également dénommée « eau exogène ») selon un facteur 5,625 pour abaisser le degré Brix de 45 à 8°, jus de citron concentré dilué dénommé ci-après « CNJ ». La solution obtenue correspond aux caractéristiques d'un jus de fruits « naturel » non concentré, raison pour laquelle ce solvant eutectique profond selon un mode de réalisation de l'invention est désigné ci-après « SUPRANADES CNJ ».
- [0178] De façon analogue aux désignations supra, si le GNPa Malto a été mélangé à ce solvant dilué, alors le mélange obtenu a été dénommé « SUPRANADES CNJ Malto ». Si le GNPa Aloe a été mélangé à ce solvant dilué, alors le mélange obtenu a été dénommé « SUPRANADES CNJ Aloe ».
- [0179] Les jus de fruits concentrés sont riches en acides organiques tels que l'acide malique (en particulier dans le cas du jus de pomme) et l'acide citrique (en particulier dans le cas du jus d'orange et/ou du jus de citron), avec la présence d'au moins deux acides organiques comme l'acide malique et l'acide citrique (comme l'illustre le tableau 1 supra), et peuvent contenir d'autres acides organiques comme l'acide tartrique. Ces jus de fruits concentrés sont également très riches en glucides monomériques (monoholosides) et notamment en glucose et fructose, mais peuvent contenir d'autres

glucides monomériques comme le mannose et contiennent des quantités non négligeables d'eau. Quant aux GNPa, ils sont très riches en oligosaccharides non cycliques - dans le cas de la maltodextrine (Dextrose équivalent de 19) - et/ou polysaccharides non cycliques, dans le cas de la poudre de jus de feuille d'aloe, poudre riche en acémannane, polysaccharide hétérogène non cyclique dérivé du mannose. Ainsi, en mélangeant les jus de fruits concentrés aux GNPa pour former les SUPRANADES, les systèmes quaternaires suivants sont obtenus (glucides polymérisés non cycliques : acide organique : glucides monomériques : eau). Il apparaît ainsi que de tels systèmes sont composés de divers composés DLH et ALH.

- [0180] C'est pourquoi, afin de tenter d'évaluer l'importance relative des composés DLH et ALH constituant ces mélanges, des versions reconstituées de ces SUPRANADES CCJ ont été testées et les résultats correspondants sont illustrés au travers de l'exemple 2. Ainsi, selon un mode de réalisation de l'invention, le CCJ a été reconstitué en solubilisant les acides organiques majeurs correspondants (acide citrique et acide malique) dans de l'eau distillée aux mêmes concentrations que celles de CCJ. Ce solvant modèle du citron a donc été désigné ci-après « C ». Plus précisément, C été formulé dans l'eau distillée comme suit : [Acide citrique] = 381,8 g/L [Acide malique] = 23,3 g/L. En solubilisant le GNPa « Malto » dans le solvant C à hauteur de 15% massique, le « SUPRANADES reconstitué C Malto » a été obtenu et étudié.
- [0181] En dernier lieu, selon un mode de réalisation de l'invention, aux fins des exemples, ont été définis les SUPRANADES théoriques désignés ci-après « SUPRANADES théorique CCJ Malto » et « SUPRANADES théorique CCJ Aloe » selon la nature du GNPa considéré. Les valeurs attribuées aux résultats de mesure de ces SUPRANADES théoriques correspondent à des résultats purement théoriques et non mesurés en pratique, il s'agit d'une moyenne entre des résultats obtenus soit avec les témoins CCJ et Malto, soit avec les témoins CCJ et Aloe.
- [0182] A des fins de clarté, toutes les désignations des solvants utilisés dans les exemples ci-dessous sont récapitulées dans le [Table 2] infra.

[0183] [Tableaux2]

Nom du solvant	Compositions adoptées dans un mode de réalisation particulier de l'invention
Eau	100% eau distillée
SUPRADES Lev-HPBCD	Acide lévulinique/2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine 70/30m/m (*)
C	Acides organiques majeurs du jus de citron concentré solubilisés dans l'eau distillée aux mêmes concentrations que celles du jus : [Acide malique]= 23,3 g/L ; [Acide citrique] = 381,8 g/L
CCJ	Jus de citron concentré BIO fourni par <i>Grüner Punkt Naturkost</i> : [Acide malique]=23,3 g/L ; [Acide citrique]=381,8 g/L ; 45°Brix
CNJ	Jus de citron concentré BIO dilué 5,625 fois dans l'eau distillée : [Acide malique]=4,14 g/L ; [Acide citrique]=67,88 g/L ; 8°Brix
Malto	Maltodextrine BIO fournie par <i>Agrana Starch</i> (Dextrose équivalent de 19% en matière sèche), solubilisée à 15% massique (150g/L) dans l'eau distillée.
Aloe	Poudre de jus de feuilles d'Aloe (sans HAD) BIO fournie par <i>Exagro-aloe</i> (11% massique d'aloevérose), solubilisé à 15% massique (150g/L) dans l'eau distillée
SUPRANADES reconstitué	Malto solubilisé à 15% massique (150g/L) dans C
SUPRANADES	Malto ou Aloe solubilisé à 15% massique (150g/L) dans CCJ ou CNJ
SUPRANADES théorique	Résultat théorique : moyenne entre des résultats obtenus avec CCJ et Malto, ou CCJ et Aloe

[0184] Contrairement aux NADES ainsi qu'aux SUPRADES de l'art antérieur, lesquels sont généralement des systèmes binaires comprenant un composé accepteur de liaison hydrogène et un composé donneur de liaison hydrogène, le mélange GNPa / jus de fruits selon l'invention permet d'obtenir un système que l'on peut qualifier de « multi-SUPRANADES ». La présence d'au moins deux acides organiques (donneurs de liaison hydrogène) et de GNPa (accepteur(s) de liaison hydrogène), ainsi que, le cas échéant, de glucides monomériques (tels que glucose et fructose) et de molécules d'eau (étant à la fois accepteur et donneur de liaison hydrogène) permet donc d'avoir un « multi-SUPRANADES » dans le milieu, correspondant a minima à 15 combinaisons possibles de SUPRANADES dans le cas de la présence de GNPa, de deux acides or-

ganiques, de deux glucides monomériques et d'eau. Il est connu que les jus de fruits comprennent généralement plus de deux acides organiques ainsi que, généralement, deux glucides monomériques ou plus. Par exemple, dans le cas de la présence de GNP, de trois acides organiques, de trois glucides monomériques ainsi que d'eau, cela représente vingt-cinq possibilités de SUPRANADES, ce qui s'avère avantageux.

- [0185] Chaque mélange de produits naturels a été formulé dans un pilulier placé sur une plaque chauffante multiposte sous agitation mécanique (IKA-Werke, Janke & Kunkel, RT 15, France) à 300 rpm. La température de la plaque a été maintenue à $90\pm 1^\circ\text{C}$ pendant 180 minutes de telle sorte que la température interne du mélange se stabilise à $60^\circ\text{C}\pm 1^\circ\text{C}$. Les solutions visqueuses obtenues ont été ensuite utilisées comme solvants.
- [0186] *B.3 Détermination du pouvoir de solubilisation*
- [0187] B.3.a Choix du modèle d'étude pour les tests de solubilité
- [0188] La rutine a été sélectionnée comme une molécule cible sur laquelle ont porté les tests de solubilité. Le choix de cette molécule comme modèle d'étude se justifie par sa faible solubilité dans l'eau, qui est de l'ordre de 130 mg/L à 25°C (Krewson *et al.*, 1952). La structure chimique de la rutine est présentée en [Fig.1].
- [0189] La rutine présente ainsi plusieurs noyaux aromatiques qui constituent sa partie hydrophobe ainsi que de multiples groupements hydroxyles ayant la capacité de former des liaisons hydrogène avec les molécules d'eau. Dès lors, la rutine devrait théoriquement être relativement soluble dans l'eau, mais il s'avère que cela n'est pas le cas. Sans être liés par la théorie, une hypothèse pouvant expliquer sa faible solubilité dans l'eau pourrait être une forme d'organisation particulière sous la forme d'auto-agrégation ou encore d'empilement des noyaux aromatiques par des liaisons non-covalentes de type π - π qui seraient prépondérantes sur les liaisons hydrogènes limitant ainsi son hydrosolubilité.
- [0190] Ce flavonol aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires présente un intérêt pour les industries pharmaceutique, nutraceutique, cosmétique et du complément alimentaire. Tel qu'indiqué précédemment, la rutine est naturellement présente dans plusieurs familles de plantes et notamment au sein des fleurs (et plus précisément des boutons floraux) de *Sophora japonica* (*Styphnolobium japonicum*), d'où son appellation de « sophorine ». La concentration en rutine dans cette matière première est telle qu'il est industriellement plus rentable de l'extraire pour ensuite isoler la rutine que de la produire par synthèse. Cette situation est rare de nos jours en ce qui concerne les produits naturels. C'est pourquoi il s'avère pertinent de trouver des solvants verts (solvants alternatifs d'origine naturelle) pour solubiliser et extraire cette substance, de sorte à proposer un produit actif entièrement naturel.
- [0191] B.3.b Tests de solubilité de la rutine
- [0192] Un standard de rutine (numéro CAS 207671-50-9, référence R5143 Sigma-Aldrich) a

été utilisé pour les tests de solubilisation qui consistent à saturer les mélanges de produits naturels et les solvants de référence avec la molécule cible (la rutine). Ainsi, un excès de rutine a été ajouté dans chacun des solvants testés en conservant le ratio massique suivant : 100 mg de rutine / 1 g de solvant. Le mélange a été placé dans un tube de centrifugation conique de 15 mL (Falcon) agité par un incubateur rotatif (ClearLine, Dominique Dutscher) pendant 30 min à 25°C. Les paramètres utilisés avec cet appareil sont les suivants : mode F6, fréquence 1 et vitesse 99. Ces paramètres ont assuré une agitation vigoureuse adéquate de la rutine permettant sa solubilisation partielle.

- [0193] Les mélanges solvant-rutine ont été ensuite centrifugés à 8000 rpm (Sigma, 4-16 KS, France) pendant 10 minutes afin d'éliminer la fraction solide (rutine insoluble) par sédimentation pour récupérer uniquement le surnageant.
- [0194] Le surnageant qui intègre la fraction de rutine solubilisée a ainsi été récupéré, puis dilué dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour être analysé par spectrophotométrie UV-Visible (Perkin Elmer, lambda 365, France) à 363 nm à 25°C. Les concentrations, exprimées en équivalent de rutine par mL de solvant, ont été calculées en se basant sur les valeurs d'absorbance des solutions diluées et sur la courbe d'étalonnage de la rutine (0-50 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, cf. [Fig.2]). Chaque expérience a été réalisée en triplicata.
- [0195] Les pouvoirs de solubilisation des solutions diluées ont été ensuite évalués et représentés sous forme d'histogramme : Solubilité en rutine (μg éq de rutine/mL de solvant) = f (mélange de produits naturels dans le mélange final).
- [0196] B.3.c Tests de solubilité d'autres molécules
- [0197] Des molécules naturelles d'intérêt autres que la rutine ont été étudiées pour prouver le potentiel du pouvoir de solubilisation du solvant défini dans l'invention. Ainsi, la solubilité de la curcumine ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$) a été étudiée selon la méthode décrite infra. Le choix de cette molécule se justifie également par sa très faible solubilité dans l'eau, à savoir 3,12 mg/L à 25°C [11].
- [0198] La structure chimique de cette molécule est présentée dans la [Fig.3].
- [0199] La curcumine (numéro CAS 458-37-7, référence 8.20354 Sigma-Aldrich) a été solubilisée en employant le même ratio molécule/solvant que pour la rutine, à savoir 100 mg de molécule / 1 g de solvant. Les mélanges ont été placés dans des tubes de centrifugation conique de 15 mL (Falcon) agités par un vortex (VORTEX GENIUS 3, IKA) pendant 30 min à 25°C à la vitesse 6 permettant une agitation vigoureuse. Les mélanges solvant-molécule ont été ensuite centrifugés à 8000 rpm (Sigma, 4-16 KS, France) pendant 10 minutes afin d'éliminer la fraction solide (molécule insoluble) par sédimentation pour récupérer uniquement le surnageant. Le surnageant qui intègre la fraction de molécule solubilisée a ainsi été récupéré, puis dilué dans le DMSO pour être analysé par spectrophotométrie UV-Visible à 25°C (Perkin Elmer, lambda 365,

France), à 435 nm pour la curcumine. Comme pour la rutine, les concentrations, exprimées en équivalent de molécule par mL de solvant, ont été calculées en se basant sur les valeurs d'absorbance des solutions diluées et sur la courbe d'étalonnage de ces molécules (0 à 10 µg/mL ; non représenté dans un souci de concision). Chaque expérience a été réalisée en triplicata.

[0200] C. Etude du pouvoir d'extraction

[0201] *C.1 Extraction solide-liquide*

[0202] Les solvants « SUPRANADES CCJ Malto » et « SUPRANADES CCJ Aloe » selon l'invention (cf. section B.2 supra), présélectionnés sur la base de leur pouvoir de solubilisation ont ensuite été utilisés comme solvants d'extraction de la rutine contenue dans les boutons floraux de *Sophora japonica* L. (*Styphnolobium japonicum*). Pour cela, une extraction conventionnelle par macération agitée (macération sous agitation) a été mise en place.

[0203] Les fleurs de *Sophora* cryobroyées ($DV_{90} \approx 200 \mu\text{m}$, environ 90% des particules ont un diamètre inférieur ou égal à 200 µm) ont été immergées dans le solvant à un ratio 1/10.

[0204] Ainsi, dans le cas de l'extraction conventionnelle sur de faibles volumes : 3,5 g de plante ont été mélangés dans 35 g de solvant. Le mélange a été placé dans un tube de centrifugation conique de 50 mL (Falcon) agité par l'incubateur rotatif mentionné supra (Clearline, Dominique Dutscher) pendant 60 min à 25°C. Les paramètres utilisés avec cet appareil sont les suivants : mode F5, fréquence 9 et vitesse 60. Ces paramètres ont assuré une agitation adéquate de la matrice végétale permettant de la mettre en contact avec le solvant.

[0205] D'autre part, dans le cas de l'extraction conventionnelle sur des volumes intermédiaires : 50 g de plante ont été mélangés dans 500 g de solvant. Ce mélange a été homogénéisé en utilisant un agitateur mécanique (IKA-Werk, Janke & Kunkel, RW20 basis, France) à 350 rpm placé dans un réacteur double enveloppe. Grâce à la double enveloppe de ce réacteur, la température d'extraction a été maintenue constante à $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ou $60 \pm 1^\circ\text{C}$ en utilisant un système de thermorégulation (Ministat 125, Huber, Allemagne).

[0206] Les mélanges solvant-matrice ont été ensuite centrifugés à 10 000 rpm (Sigma, 4-16 KS, France) pendant 30 minutes afin de séparer la fraction solide (matrice végétale) par sédimentation. Le surnageant qui intègre la fraction de solvant enrichie en rutine extraite a été récupéré, filtré à l'aide d'un filtre en cellulose régénérée de diamètre 0,45 µm (Macherey-Nagel), puis dilué dans le DMSO pour être analysé par spectroscopie UV-Vis (Perkin Elmer, lambda 365, France) à 369 nm à 25°C. Les concentrations, exprimées en équivalent de rutine par mL de solvant, ont été calculées en se basant sur les valeurs d'absorbance des solutions diluées et sur la courbe d'étalonnage de la rutine

(0-50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$). Chaque expérience a été réalisée en triplicata.

- [0207] Les pouvoirs d'extraction ont été ensuite évalués et représentés sous forme d'histogramme : Concentration en rutine (μg éq de rutine/mL de solvant) = f (mélange de produits naturels dans le mélange final).
- [0208] *C.2 Caractérisation des extraits liquides obtenus par analyse UHPLC*
- [0209] Pour affiner la précision des résultats obtenus lors des phases d'extraction, des mesures complémentaires ont été effectuées à l'UHPLC (Chromatographie en phase liquide à haute performance) pour confirmer les tendances observées à l'aide du spectrophotomètre UV-Vis.
- [0210] Les dosages UHPLC ont été réalisés sur une UHPLC (Thermo Dionex Ultimate™ 3000, France) équipée d'un détecteur à barrettes de diodes (UHPLC-DAD). Toutes les analyses ont été traitées par le logiciel Chromeleon 7.
- [0211] Le protocole expérimental spécifique aux extraits de *Sophora japonica* L. (*Styphnolobium japonicum*) est détaillé ci-dessous.
- [0212] Tel qu'indiqué précédemment, le dosage de la rutine représente un indicateur de l'efficacité du procédé et du solvant d'extraction. L'analyse UHPLC a été procédée comme suit : 2 μL de solution d'extrait de fleurs, si besoin préalablement dilués dans l'acétonitrile 20 % (V/V), ont été injectés et élués en utilisant une colonne Kinetex (100 x 2,1 mm x 1,7 μm , phase stationnaire F5, Phenomenex) thermostatée à 45°C et un débit de 0,45 mL.min^{-1} . La séparation des composés a été réalisée en utilisant un système de solvants A (H_2O /Acétonitrile 97/3 V/V avec ajout de 0,05 % d'acide trifluoroacétique) et B (Acétonitrile). Le gradient d'élution est présenté dans le [Table 3] infra.

[0213] [Tableaux3]

Temps (min)	Phase mobile voie A (%)	Phase mobile voie B (%)
0	100	0
0,5	100	0
2	94,5	5,5
11	90,7	9,3
14,5	88	12
15	80	20
17	70	30
19	70	30
19,2	100	0
25	100	0

[0214] La rutine a été détectée à 360 nm et quantifiée en se basant sur les aires des témoins injectés à concentrations exactement connues.

[0215] Exemple 1 : Solubilité de la rutine dans les solvants eutectiques profonds d'origine naturelle supramoléculaires selon l'invention en comparaison avec la solubilité de la rutine dans les solvants de référence

[0216] Les mélanges de GNPa et de jus de fruits concentrés appelés « SUPRANADES » (solvants eutectiques profonds d'origine naturelle supramoléculaires selon l'invention) sont constitués exclusivement d'ingrédients d'origine naturelle. Avant de pouvoir les utiliser en tant que solvant d'extraction, il convient d'évaluer leur pouvoir de solubilisation de la rutine. En effet, pour espérer extraire efficacement la rutine à l'aide de ces solvants eutectiques profonds d'origine naturelle supramoléculaires selon l'invention, ces derniers doivent être capables de solubiliser cette molécule modèle. Si les solvants ne permettent pas de solubiliser la rutine, il sera difficile d'atteindre des rendements d'extraction acceptables en les utilisant. C'est pourquoi il est nécessaire de commencer par évaluer les pouvoirs de solubilisation de la rutine des SUPRANADES avant d'étudier leur potentiel d'extraction de cette molécule.

[0217] Pour cela, nous avons réalisé des tests de solubilité de la rutine à 25°C dans les solvant suivants (présentés en section B.2 supra) :

- [0218] i. l'eau (référence),
 ii. le SUPRADES Lev-HPBCD (référence issue de l'art antérieur), et
 iii. deux SUPRANADES selon l'invention composés de jus de citron concentré (« CCJ ») et variant selon la source de GNPa : maltodextrine (« Malto ») ou

poudre de jus de feuilles d'aloë vera (« Aloe »). 15% massique de GNPa ont été solubilisés dans le jus de citron concentré à température ambiante sous agitation pour obtenir ces SUPRANADES.

- [0219] Les résultats obtenus via ce test sont présentés sur la [Fig.4].
- [0220] De façon totalement inattendue, les deux SUPRANADES CCJ Malto et CCJ Aloe selon l'invention sont respectivement 2,40 et 2,52 fois plus performants que le SUPRADES de référence (issu de l'art antérieur), et respectivement 5,13 et 5,39 fois plus performants que l'eau pour solubiliser la rutine à 25°C.
- [0221] Sans être liés par la théorie, la supériorité des SUPRANADES selon l'invention vis-à-vis du SUPRADES de référence (issu de l'art antérieur) pourrait s'expliquer non seulement par l'apparente supériorité de l'association supramoléculaire spécifique entre GNPa et acides malique et citrique (en comparaison avec le SUPRADES issu de l'art antérieur), mais également par le fait que les ingrédients d'origine naturelle comme les GNPa et le jus de citron concentré revêtent également un caractère de solvant supramoléculaire, et constituent de surcroît des environnements chimiques plus complexes, contenant notamment des métabolites primaires tels que les acides aminés, les vitamines mais également, de manière fort intéressante, d'autres glucides que le glucose dont dérive la (2-Hydroxypropyl)- β -cyclodextrine (fructose, mannose, etc.) et d'autres acides organiques que l'acide lévulinique (notamment acide citrique et acide malique). Cet environnement chimique complexe pourrait expliquer la nette augmentation de la solubilisation de la rutine que l'on observe en utilisant les SUPRANADES selon l'invention en comparaison avec le SUPRADES de référence (issu de l'art antérieur).
- [0222] En effet, les mélanges de GNPa et de jus de fruits concentrés (« SUPRANADES ») ont été formulés selon la méthode décrite dans la section « Matériel et Méthodes » supra. Le choix de ces ingrédients d'origine naturelle se justifie par :
- [0223] i. leur richesse en métabolites primaires, en particulier en glucides monomériques, en glucides polymérisés et en acides organiques. Par conséquent, leur utilisation semble une approche « verte » mimant de façon fidèle les phénomènes de solubilisation au sein de la cellule végétale ;
- ii. la structure supramoléculaire (naturelle) des GNPa utilisés pour former des SUPRADES d'origine naturelle (« SUPRANADES ») via des liaisons hydrogènes entre les acides organiques (notamment acides citrique et malique) et les glucides monomériques (par exemple glucose et/ou fructose) ainsi que polymérisés (par exemple la maltodextrine), augmentant ainsi le pouvoir solvant des ingrédients pris séparément ; en opposition avec les SUPRADES définis dans la publication [8], lesquels impliquent l'utilisation de cyclodextrines qui ne sont pas conformes aux réglementations idoines en matière

- de produits biologiques (à la différence des GNPa selon l'invention) ;
- iii. leur utilisation en tant qu'ingrédients susceptibles d'entrer dans la formulation de produits solides et/ou liquides (en substitution d'agents techniques de formulation, par exemple d'agent(s) de compression ajouté(s) avant l'étape de compression pour optimiser la galénique du comprimé obtenu, dans le cadre de la préparation d'un comprimé).
- [0224] Exemple 2 : Comparaison du pouvoir solubilisant des solvants eutectiques profonds d'origine naturelle supramoléculaires (SUPRANADES) selon l'invention avec les SUPRANADES reconstitués
- [0225] Pour démontrer le pouvoir solvant des SUPRANADES selon l'invention, le solvant « C » a été étudié. Il s'agit d'un modèle de jus de citron concentré contenant de l'acide citrique et de l'acide malique aux mêmes concentrations que celles du vrai jus de citron concentré (CCJ). Plus précisément, ce solvant a été formulé dans l'eau distillée comme suit : [Acide citrique] = 381,9 g/L et [Acide malique] = 23,3 g/L, conformément aux valeurs indiquées dans le tableau 2 supra cf. section B.2 supra. Ainsi, en solubilisant le GNPa « Malto » dans le solvant C à hauteur de 15% massique, le « SUPRANADES reconstitué » (« C Malto ») a été défini.
- [0226] En outre, les pouvoirs de solubilisation de la rutine propres aux solvants formulés avec un unique ingrédient -désignés ci-après « témoins » (C, CCJ, Malto)- ont été évalués pour mieux appréhender d'éventuels effets synergiques apparaissant en combinant ces ingrédients. Les résultats de solubilisation de la rutine avec ces différents solvants sont présentés en [Fig.5].
- [0227] Considérés seuls, il apparaît, d'après la [Fig.5], que le solvant témoin C semble légèrement plus efficace (1,17 fois) que CCJ pour solubiliser la rutine à 25°C.
- [0228] Par ailleurs, le solvant témoin GNPa – Malto formulé à hauteur de 15% massique dans l'eau distillée – ne semble pas efficace pour solubiliser la rutine à 25°C. En effet, il demeure plus efficace que l'eau mais l'est moins que le SUPRADES Lev-HPBCD (solvant de référence issu de l'art antérieur).
- [0229] De façon inattendue, en combinant les solvants C ou CCJ avec un GNPa tel que la maltodextrine, il apparaît un effet synergique manifeste permettant de solubiliser davantage de rutine. En effet, le SUPRANADES reconstitué et le SUPRANADES sont plus performants que les solvants témoins (C, CCJ ou Malto).
- [0230] Les bons résultats obtenus en matière de solubilisation de la rutine dans le SUPRANADES reconstitué, ainsi que la très nette supériorité de ces résultats par rapport à ceux obtenus en mettant en œuvre le SUPRADES Lev-HPBCD de référence (issu de l'art antérieur), démontrent expérimentalement l'intérêt de l'association spécifique entre le GNPa (Malto) et les acides citrique et maliques contenus dans le solvant C dans le cadre de la solubilisation (notamment à des fins d'extraction) d'une molécule à

polarité intermédiaire telle que la rutine.

- [0231] Enfin, bien que C soit légèrement plus efficace que CCJ pour solubiliser la rutine à 25°C, on observe que le SUPRANADES (obtenu avec CCJ) est encore plus performant que le SUPRANADES reconstitué (obtenu avec C). Sans être liés par la théorie, et même si les SUPRANADES reconstitués permettent d'obtenir de bons résultats en matière de solubilisation de la rutine, la supériorité des SUPRANADES vis-à-vis des SUPRANADES reconstitués pourrait s'expliquer par le fait que les ingrédients d'origine naturelle contenus dans le jus de citron concentré constituent des environnements chimiques plus complexes, contenant notamment des métabolites primaires tels que les acides aminés, les vitamines mais également, de manière fort intéressante, d'autres glucides que les glucides polymérisés des GNPa (par exemple les glucides monomériques tels que le glucose, fructose, mannose, etc.) et d'autres acides organiques que les acides citrique et malique (par exemple l'acide tartrique). Cet environnement chimique complexe pourrait expliquer l'augmentation de la solubilisation de la rutine que l'on observe en utilisant les SUPRANADES en comparaison avec les SUPRANADES reconstitués.
- [0232] Bien que les SUPRANADES reconstitués s'avèrent déjà performants pour solubiliser la rutine, Les SUPRANADES s'avèrent encore plus performants que les premiers, ainsi que plus naturels et en outre conformes aux réglementations idoines en matière de produits biologiques. C'est pourquoi les SUPRANADES représentent un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention.
- [0233] Par ailleurs, l'effet synergique obtenu en combinant un GNPa – aussi bien la maltodextrine que la poudre de jus de feuilles d'aloë - avec le jus de citron concentré (CCJ) est manifeste. Cet effet synergique des GNPa et CCJ est notable sur la [Fig.6]. En effet, et comme le démontre la susdite [Fig.6], les SUPRANADES – aussi bien CCJ Malto que CCJ Aloë – permettent de solubiliser la rutine nettement plus efficacement que CCJ ou les GNPa considérés (Malto et/ou Aloë), pris isolément. Ces SUPRANADES constituent ainsi des solvants de premier choix pour solubiliser la rutine.
- [0234] Exemple 3 : Démonstration de l'effet synergique des ingrédients composant les solvants eutectiques profonds d'origine naturelle supramoléculaires (SUPRANADES) selon l'invention sur le pouvoir de solubilisation de la rutine
- [0235] La [Fig.7] permet de mettre en exergue l'effet synergique des SUPRANADES selon l'invention. En effet, ladite [Fig.7] démontre l'effet synergique réellement mesuré par les valeurs expérimentales de solubilité de rutine dans les SUPRANADES. Les valeurs théoriques des « SUPRANADES théoriques » correspondent à des moyennes entre les valeurs obtenues soit pour les solvants témoins CCJ et Malto, soit pour les solvants témoins CCJ et Aloë. Il apparaît clairement un effet synergique apporté par les solvants SUPRANADES CCJ Malto et SUPRANADES CCJ Aloë : la solubilité de la rutine

mesurée expérimentalement dans ces deux solvants est environ 2 fois supérieure à la moyenne théorique obtenue avec les solvants témoins entrant dans la composition de ces SUPRANADES.

- [0236] En conclusion, il ressort au travers de ces différents résultats que les SUPRANADES selon l'invention (ici SUPRANADES CCJ Malto et SUPRANADES CCJ Aloe) constituent des solvants d'origine naturelle supramoléculaires pertinents pour solubiliser efficacement la rutine, tout en étant conformes aux réglementations idoines en matière de produits biologiques.
- [0237] Exemple 4 : Comparaison de la solubilité de la curcumine dans l'eau et dans le solvant défini dans l'invention
- [0238] Les SUPRANADES ont également été utilisés pour solubiliser une autre molécule modèle qui est la curcumine. Cette dernière étant beaucoup plus hydrophobe que la rutine, elle constitue ainsi un modèle d'étude très complémentaire.
- [0239] La [Fig.8] illustre les solubilités comparées de la curcumine dans l'eau, dans les solvants témoins CCJ et Malto, ainsi que dans le SUPRANADES CCJ M (CCJ Malto) selon l'invention. Comme le montre ladite [Fig.8], l'eau parvient à solubiliser uniquement 2,41 µg/mL de curcumine. En revanche le SUPRANADES CCJ M parvient à solubiliser 17,02 fois plus de curcumine que l'eau, soit 41,05 µg/mL. En outre, ce SUPRANADES CCJ M est environ 2,68 fois plus efficace que les solvants témoins Malto et CCJ pour solubiliser la curcumine.
- [0240] Ce résultat complémentaire prouve que le SUPRANADES peut solubiliser des molécules hydrophiles en apparence (par exemple la rutine ayant un logP de -1,3 [12]) comme des molécules hydrophobes (par exemple la curcumine ayant un logP de 3,2 [13]). Ainsi, le solvant défini dans l'invention permet de solubiliser des molécules diverses du point de vue de leur polarité, ce qui confirme l'intérêt de ce solvant en matière de solubilisation « à large spectre ».
- [0241] Dans les exemples détaillés ci-après, diverses applications des solvants selon l'invention en extraction de la rutine contenue dans les fleurs de *Sophora japonica* L. sont présentées, afin d'évaluer le potentiel des solvants selon l'invention en matière de solvants d'extraction et non plus simplement de solvant de solubilisation.
- [0242] Exemple 5 : Extraction de la rutine contenue dans les fleurs de *Sophora japonica* L. par macération agitée sur de faibles volumes (inférieurs à 50 mL)
- [0243] Un bon solvant utilisé en extraction végétale doit être capable de pénétrer les cellules de la matrice considérée. Pour cela, il peut être important, en théorie, de limiter l'usage de solvants trop visqueux qui pourraient rencontrer des difficultés. Or, les jus de citron concentrés utilisés dans cette étude sont relativement visqueux. C'est pourquoi les essais en extraction ont été menés sur les SUPRANADES CCJ tels que présentés dans les exemples supra ainsi que sur une version diluée de ces SUPRANADES, désignée

ci-après « SUPRANADES CNJ ». Le jus de citron concentré a alors été dilué 5,625 fois pour atteindre un degré Brix conforme au jus utilisé en alimentaire et surtout une viscosité faible. Ces jus de citron dilués sont désignés ci-après « CNJ ». La [Fig.9] présente les résultats d'extraction de la rutine contenue dans les fleurs de *Sophora japonica* L. en macération agitée – dans des tubes de centrifugation de 50 mL contenant un mélange de 3,5 g de plante cryobroyée dans 35 g de solvant remués à l'aide de l'agitateur rotatif – obtenus avec le solvant de référence Eau, les solvants témoins Malto et Aloe, ainsi que les SUPRANADES CNJ (Malto et Aloe) et les SUPRANADES CCJ (Malto et Aloe). Ces premières mesures d'efficacité d'extraction de la rutine ont été effectuées par spectrophotométrie UV-visible (mesure réalisée à 25°C et 363 nm).

- [0244] D'après ladite [Fig.9] la totalité des SUPRANADES étudiés – aussi bien CCJ que CNJ – sont nettement plus performants que l'eau pour extraire la rutine.
- [0245] Il apparaît que la dilution des jus de citron concentrés n'est pas nécessaire, en effet les extraits obtenus avec les SUPRANADES CNJ, bien qu'ayant une teneur en rutine satisfaisante, sont moins concentrés en rutine que les extraits SUPRANADES CCJ. Malgré la forte viscosité du jus de citron concentré, les mélanges obtenus à partir de ce solvant (SUPRANADES CCJ Malto et SUPRANADES CCJ Aloe) demeurent les plus efficaces pour extraire la rutine, ce qui démontre, une fois encore, le formidable potentiel des solvants selon l'invention.
- [0246] Enfin, les SUPRANADES CCJ Malto et CCJ Aloe demeurent significativement plus concentrés en rutine que les extraits témoins Malto et Aloe. Il est en de même pour les extraits SUPRANADES CNJ Malto et CNJ Aloe. Si leur supériorité vis-à-vis des extraits témoins Malto et Aloe est légèrement moins marquée, elle n'en demeure pas moins satisfaisante.
- [0247] Pour confirmer ces données et tendances, des mesures plus précises ont été réalisées à l'UHPLC-DAD en retenant uniquement les solvants d'extraction les plus prometteurs, à savoir les SUPRANADES CCJ. Les résultats correspondants sont présentés dans les exemples infra.
- [0248] Exemple 6 : Comparaison chromatographique de la diversité des molécules extraites des fleurs de *Sophora japonica* L. par macération agitée en utilisant le SUPRANADES selon l'invention et un solvant de référence
- [0249] A l'aide de l'UHPLC-DAD, une comparaison de la composition chimique des extraits eau et SUPRANADES CCJ Malto a été réalisée. Ces différents extraits ont ainsi été analysés selon les conditions décrites dans la section « Matériel et Méthodes » (cf. section C.2 supra ; mesure réalisée pendant 25 minutes à 360 nm par UHPLC-DAD). Chacun de ces deux extraits a donné lieu à un chromatogramme où il est possible ou non de détecter la rutine et la quercétine qui ont été identifiées, en plus des

nombreuses autres molécules détectées mais non identifiées. Les résultats graphiques correspondants sont illustrés en [Fig.10].

[0250] Les chromatogrammes présentés en [Fig.10] illustrent la diversité des molécules extraites par les deux solvants employés puis détectées par UHPLC-DAD.

[0251] Ainsi, cette figure permet d'apprécier de manière qualitative la richesse de l'extrait SUPRANADES CCJ Malto qui se traduit par une nettement plus grande diversité de molécules détectées – mais non annotées – en comparaison avec l'extrait Eau de référence pour lequel beaucoup moins de molécules ont été détectées.

[0252] Cet exemple permet d'apprécier la richesse des molécules extraites (ici à partir des fleurs de *Sophora japonica* L.) en utilisant le solvant selon l'invention (ici SU-PRANADES CCJ Malto). Ce résultat vient aussi confirmer le fait que non seulement le solvant selon l'invention permet de solubiliser des molécules diverses mais il permet en plus d'en extraire une plus grande diversité que le solvant de référence (ici l'eau).

[0253] Exemple 7 : Extraction de la rutine contenue dans les fleurs de *Sophora japonica* L. par macération agitée dans des volumes intermédiaires (environ de 500 mL)

[0254] Contrairement aux résultats présentés dans l'exemple 5 supra, les extraits ont cette fois été obtenus en travaillant avec de plus grands volumes (environ 500 mL), par macération agitée dans un réacteur double enveloppe. Ainsi, 50 g de plante ont été mélangés dans 500 g de solvant, le mélange obtenu a été agité à 350 rpm à 25°C ou 60°C pendant 1h, comme indiqué dans la section « Matériel et Méthodes » cf. point C.1 supra. De plus, les résultats ont cette fois été analysés par UHPLC-DAD pour gagner en précision en matière de quantification de la rutine (mesure réalisée à 360 nm).

[0255] A l'aide d'une méthode de mesure aussi précise que l'UHPLC-DAD, comme montré en [Fig.11], on constate en réalité que l'eau ne parvient pas à extraire de rutine. La valeur de concentration de l'extrait Eau présentée en [Fig.11] supra était supérieure à 0 – en l'occurrence égale à 1619 ± 88 µg/mL – puisque la mesure effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible est nettement moins précise que celle d'une UHPLC-DAD qui permet de séparer finement les composés pour doser exactement leur teneur. Le spectrophotomètre UV-visible a donc tendance à surdoser fortement la rutine en détectant d'autres molécules de structures proches qui absorbent également à 363 nm, et ce pour tous les extraits quel que soit le solvant considéré.

[0256] Quoiqu'il en soit, cette mesure plus précise réalisée à l'UHPLC-DAD confirme l'intérêt des SUPRANADES selon l'invention qui permettent d'extraire efficacement la rutine contenue dans les boutons floraux de *Sophora japonica* L. à hauteur de 1698 ± 351 µg/mL à 25°C, à la différence de l'eau qui n'y parvient pas. On constate par ailleurs que l'augmentation en température de 25 à 60°C n'apporte pas de gain significatif en concentration en rutine dans les extraits SUPRANADES CCJ Malto ; ce

dernier s'avérant être un excellent solvant d'extraction à température ambiante.

- [0257] Ainsi, pour extraire efficacement la rutine, il est préférable de réaliser la macération agitée à 25°C en utilisant le SUPRANADES CCJ Malto selon l'invention.
- [0258] Références bibliographiques
- [0259] [1] : TANG et al. « Application of ionic liquid for extraction and separation of bioactive compounds from plants ». *Elsevier, Journal of Chromatography B*, (2012). 904, 1– 21.
- [0260] [2] : PAIVA et al. « Natural Deep Eutectic Solvents – Solvents for the 21st Century ». *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, (2014). 2, 1063–1071.
- [0261] [3] : ESPINO et al. « Natural designer solvents for greening analytical chemistry ». *Elsevier, Trends in Analytical Chemistry* (2016). 76, 126–136.
- [0262] [4] : MBOUS et al. « Applications of deep eutectic solvents in biotechnology and Bioengineering - Promises and challenges ». *Elsevier, Biotechnology Advances*, (2017). 35, 105–134.
- [0263] [5] : SHISHOV et al. « Application of deep eutectic solvents in analytical chemistry. A review ». *Elsevier, Microchemical Journal*, (2017). 135, 33–38.
- [0264] [6] : SMITH et al. « Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications ». *Chemical Reviews*, (2014). 114, 11060-11082.
- [0265] [7] : NAM et al. *Green Chemistry*, (2015). 17, 1718-1727.
- [0266] [8] : EL ACHKAR et al. « Cyclodextrins: from solute to solvent ». *Royal Society of Chemistry, Chemical Communications* (2020). 56, 3385–3388.
- [0267] [9] : EL ACHKAR et al. « New generation of supramolecular mixtures: Characterization and solubilization studies ». *International Journal of Pharmaceutics* (2020). 584, 119443.
- [0268] [10] : Vidal, 2021
<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/flavonoides-polyphenols.html>
- [0269] [11] : US EPA; Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver. 4.1. Nov, 2012.
 Available from, as of Nov 12, 2013:
<https://www.epa.gov/oppt/exposure/pubs/episuite.html>
- [0270] [12] : PubChem, 2021
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280805#section=Computed-Properties>
- [0271] [13] : PubChem, 2021
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516#section=Chemical-and-Physical-Properties>

Revendications

- [Revendication 1] Solvant eutectique d'origine naturelle, tel qu'un solvant eutectique profond d'origine naturelle, ledit solvant comprenant :
- a. au moins un glucide d'origine naturelle polymérisé acyclique (GNPa), et
 - b. une pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents, ladite pluralité b) comprenant l'acide malique et l'acide citrique ;
- ledit au moins un GNPa étant sélectionné parmi :
- i. les oligosaccharides et/ou polysaccharides homogènes non cycliques,
 - ii. les oligosaccharides et/ou polysaccharides hétérogènes non cycliques, et
 - iii. leurs mélanges.
- [Revendication 2] Solvant eutectique d'origine naturelle selon la revendication 1, dans lequel :
- lesdits oligosaccharides et/ou polysaccharides homogènes non cycliques sont sélectionnés parmi : l'inuline, les amidons modifiés, de préférence ayant un Dextrose Equivalent inférieur à 20, avantageusement inférieur à 20 et supérieur ou égal à 18, et leurs mélanges, et/ou
 - lesdits polysaccharides hétérogènes non cycliques sont sélectionnés parmi l'acémannane et les polysaccharides hétérogènes non cycliques de la gomme d'acacia, et leurs mélanges.
- [Revendication 3] Solvant eutectique d'origine naturelle selon la revendication 1 ou 2, comprenant en outre :
- c) une pluralité de monoholosides, préféablement ladite pluralité c) comprenant le glucose et/ou le fructose, avantageusement les deux, et
 - d) optionnellement des acides aminés et/ou des vitamines.
- [Revendication 4] Solvant eutectique d'origine naturelle selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel :

- ledit au moins un GNPa représente au moins 5% massique, de préférence au moins 10% massique, par rapport à la masse totale dudit solvant, et/ou
 - ladite pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents b) représente au moins 3% massique, de préférence au moins 5% massique, préférablement au moins 10% massique, avantageusement au moins 20% massique, par rapport à la masse totale dudit solvant.
- [Revendication 5] Solvant eutectique d'origine naturelle selon l'une des revendications 1 à 4, comprenant un mélange entre ledit au moins un GNPa et au moins un ingrédient d'origine naturelle, ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle comprenant ladite pluralité d'acides organiques d'origine naturelle différents b).
- [Revendication 6] Solvant eutectique d'origine naturelle selon la revendication 5 lorsque qu'elle dépend de la revendication 3, dans lequel ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle comprend également ladite pluralité de monoholosides c).
- [Revendication 7] Solvant eutectique d'origine naturelle selon la revendication 5 ou 6, dans lequel ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle est :
- i) un jus de fruits, par exemple un jus de fruits concentré, de préférence un jus de citron, d'orange ou de pomme, préférablement un jus de citron ou d'orange, avantageusement un jus de citron ; ou
 - ii) un mélange de jus de fruits, par exemple un mélange de jus de fruits concentrés, de préférence un mélange de jus de fruits sélectionnés parmi les jus de citron, d'orange et de pomme, de préférence un mélange de jus de citron et de jus d'orange.
- [Revendication 8] Solvant eutectique d'origine naturelle selon l'une des revendications 1 à 7, ledit solvant comprenant de l'eau exogène, par exemple de l'eau distillée, de préférence dans un pourcentage massique inférieur ou égal à 90%, par exemple inférieur ou égal à 80% ou 75%, par rapport à la masse totale du solvant ; de manière préférée l'eau exogène représentant un pourcentage massique supérieur ou égal à 50% par rapport à la masse totale du solvant.
- [Revendication 9] Utilisation d'un solvant eutectique d'origine naturelle selon l'une des revendications 1 à 8, pour solubiliser et/ou extraire, de préférence pour solubiliser et extraire, par exemple par extraction solide-liquide telle que l'extraction par macération, un ou plusieurs composé(s) d'un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien, de préférence d'un matériel végétal ou fongique, avantageusement d'un matériel végétal.

- [Revendication 10] Utilisation selon la revendication 9, pour solubiliser, extraire et encapsuler ledit/lesdits un ou plusieurs composé(s).
- [Revendication 11] Procédé d'extraction d'un ou plusieurs composé(s) d'un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien, de préférence d'un matériel végétal ou fongique, avantageusement d'un matériel végétal, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :
- a) fourniture d'un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien,
 - b) mise en contact dudit matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien avec au moins un solvant eutectique d'origine naturelle selon l'une des revendications 1 à 8 durant un laps de temps suffisant pour permettre la solubilisation dudit ou desdits composé(s) et obtenir un extrait liquide,
 - b') optionnellement séparation, par exemple par pressage ou par filtration, de l'extrait liquide obtenu à l'étape b) et du matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien résiduel, et
 - c) récupération, postérieurement à l'étape b) ou à l'étape b'), lorsque ladite étape b') est présente, de l'extrait liquide, éventuellement après une étape de purification, par exemple par centrifugation.
- [Revendication 12] Procédé selon la revendication 11, ledit procédé comprenant, postérieurement à l'étape c) :
- d) une étape de séchage, par exemple par lyophilisation et/ou atomisation, dudit extrait liquide, de manière à obtenir un extrait sec, et
 - e) avantageusement au moins une étape de formulation adaptée pour obtenir une forme galénique solide, telle qu'un comprimé, un granule, une pastille, une gélule, une gomme, une poudre, un granulé, un patch; de préférence ladite étape de formulation étant une étape de compression, par exemple de compression directe, et ladite forme galénique ainsi obtenue étant un comprimé.
- [Revendication 13] Procédé d'extraction et d'encapsulation d'un ou plusieurs composé(s) d'un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien, de préférence d'un matériel végétal ou fongique, avantageusement d'un matériel végétal, ledit procédé mettant en œuvre le procédé selon la revendication 11 ou 12, dans lequel :
- à l'étape b) ledit matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien est mis en contact avec ledit au moins un solvant eutectique d'origine naturelle selon l'une des revendications 1 à 8 durant un laps de temps suffisant pour permettre la solubi-

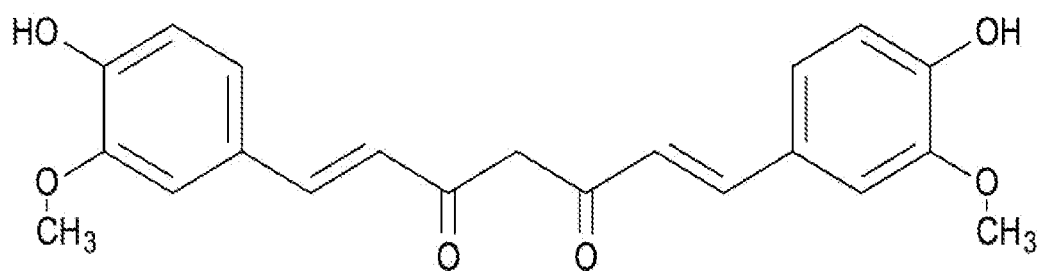
lisation et l'encapsulation, totale ou partielle, dudit ou desdits composé(s) par un complexe supramoléculaire formé entre au moins les constituants a) et b) dudit au moins un solvant eutectique d'origine naturelle, et obtenir un extrait liquide comprenant ledit ou lesdits composé(s) ainsi encapsulé(s).

[Revendication 14] Forme galénique liquide ou solide, de préférence solide, comprenant un ou plusieurs composé(s) d'un matériel végétal, fongique, animal et/ou microbien, de préférence d'un matériel végétal ou fongique, avantageusement d'un matériel végétal, encapsulé(s), totalement ou partiellement, par un complexe supramoléculaire formé entre au moins les constituants a) et b) du solvant eutectique d'origine naturelle selon l'une des revendications 1 à 8.

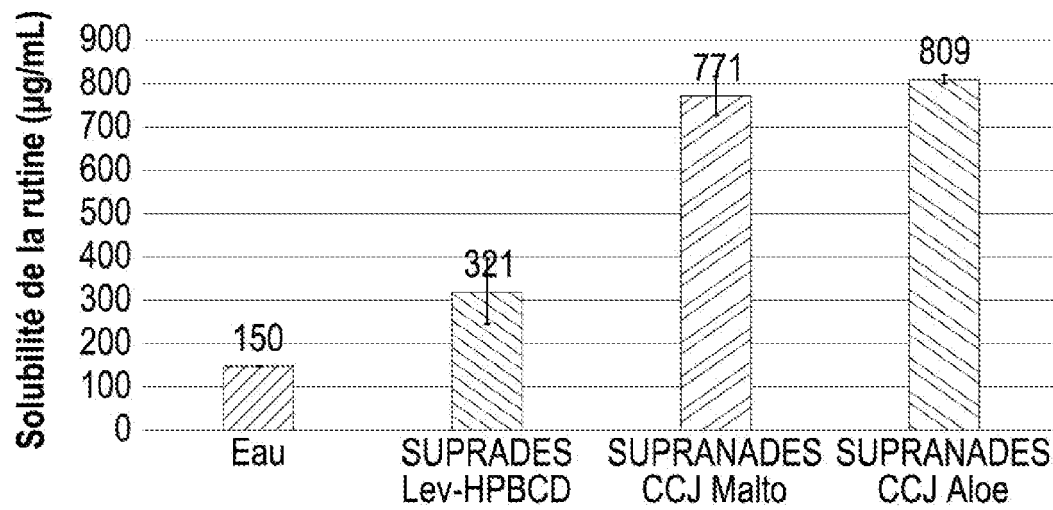
[Revendication 15] Utilisation d'un mélange comprenant au moins un glucide d'origine naturelle polymérisé acyclique (GNPa) et au moins un ingrédient d'origine naturelle comprenant de l'acide citrique et de l'acide malique pour la préparation d'un solvant eutectique d'origine naturelle, tel qu'un solvant eutectique profond d'origine naturelle ;
ledit au moins un GNPa étant sélectionné parmi :

- i. les oligosaccharides et/ou polysaccharides homogènes non cycliques,
- ii. les oligosaccharides et/ou polysaccharides hétérogènes non cycliques, et
- iii. leurs mélanges ;

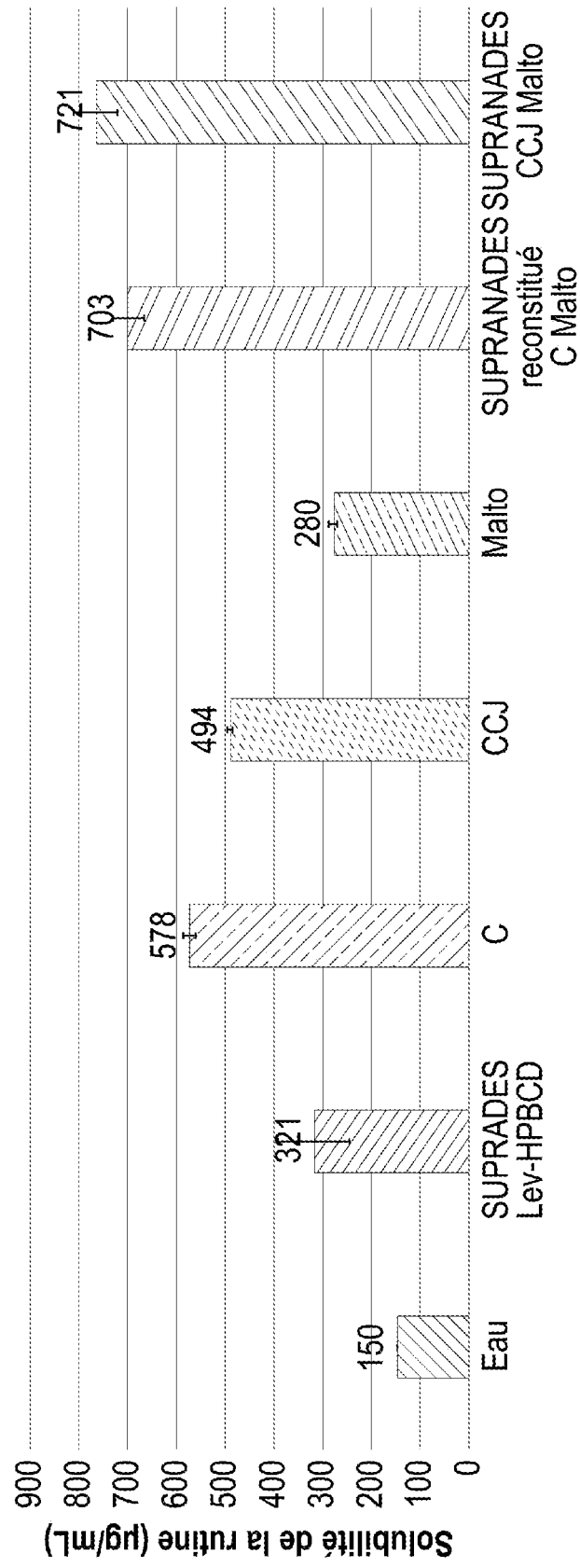
avantageusement ledit au moins un ingrédient d'origine naturelle étant un jus de fruits, par exemple un jus de fruits concentré, ou un mélange de jus de fruits, par exemple un mélange de jus de fruits concentrés.



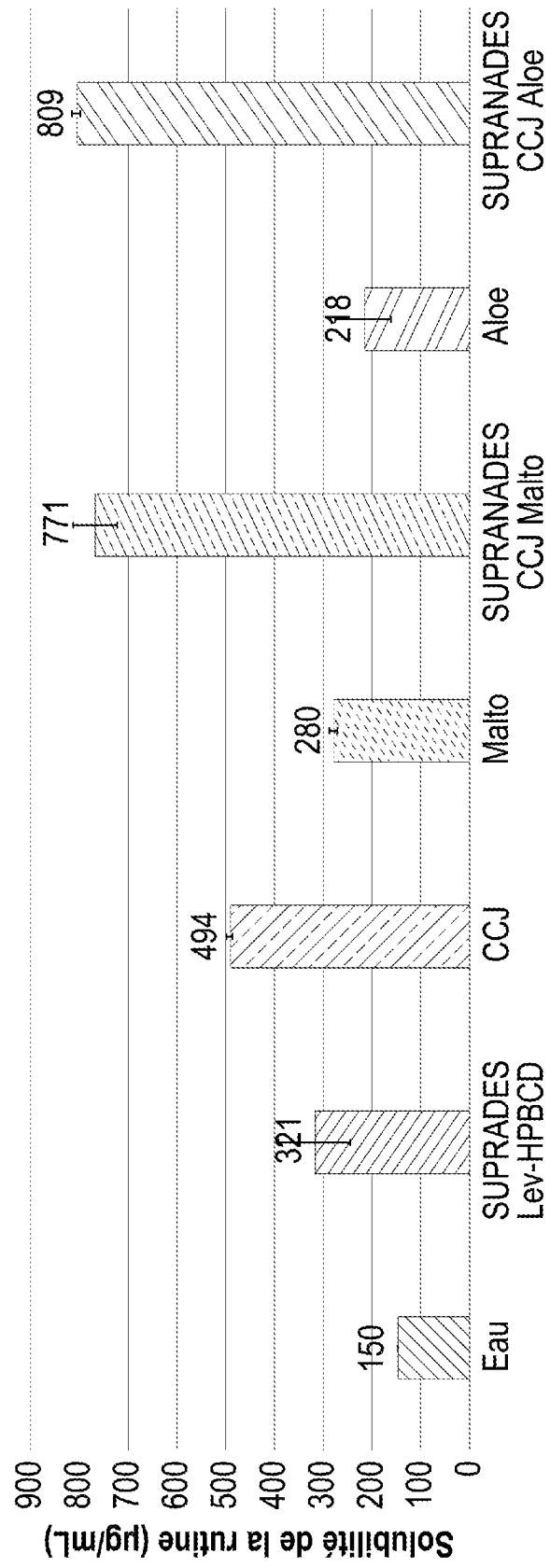
[Fig. 4]



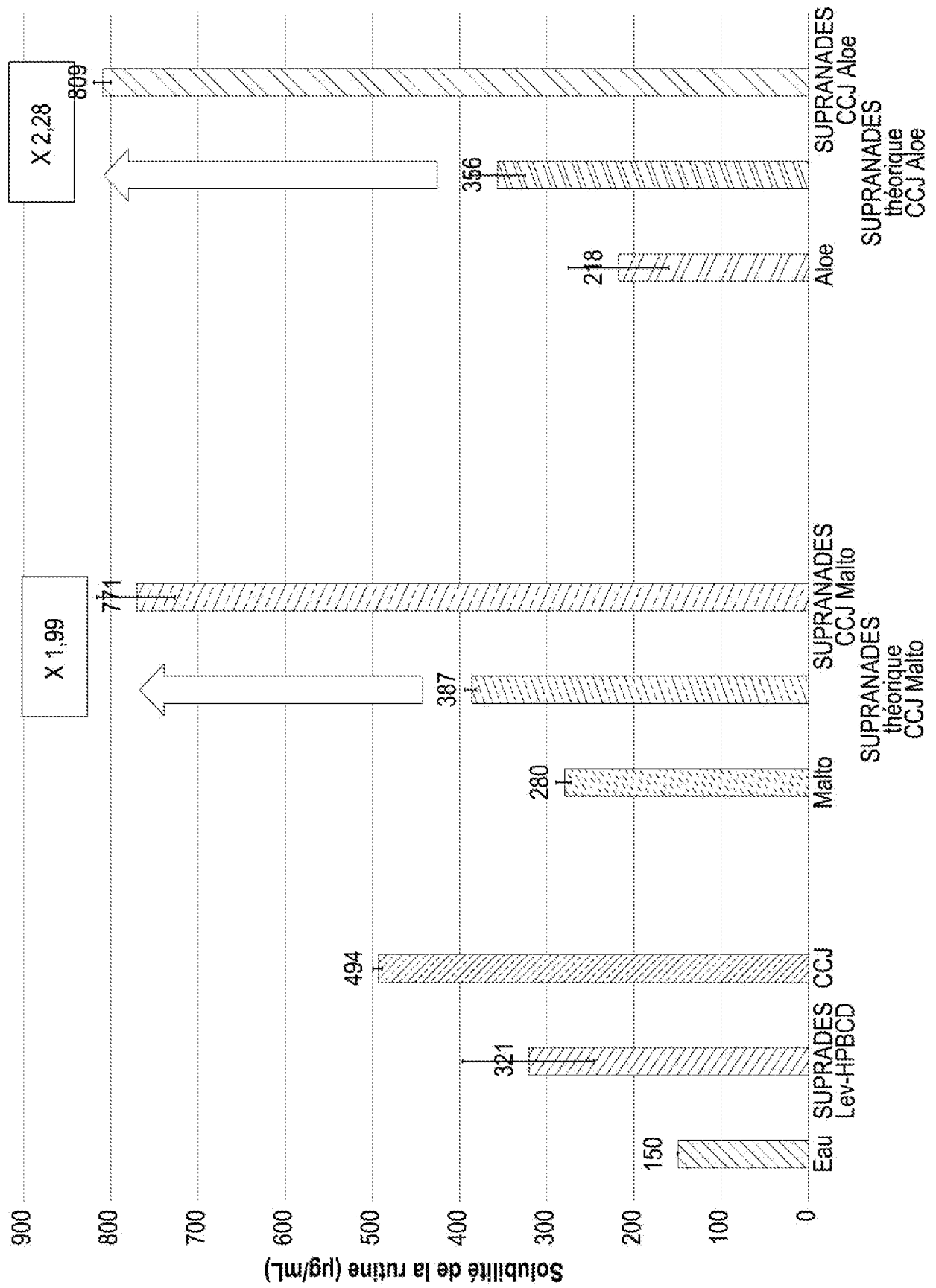
[Fig. 5]



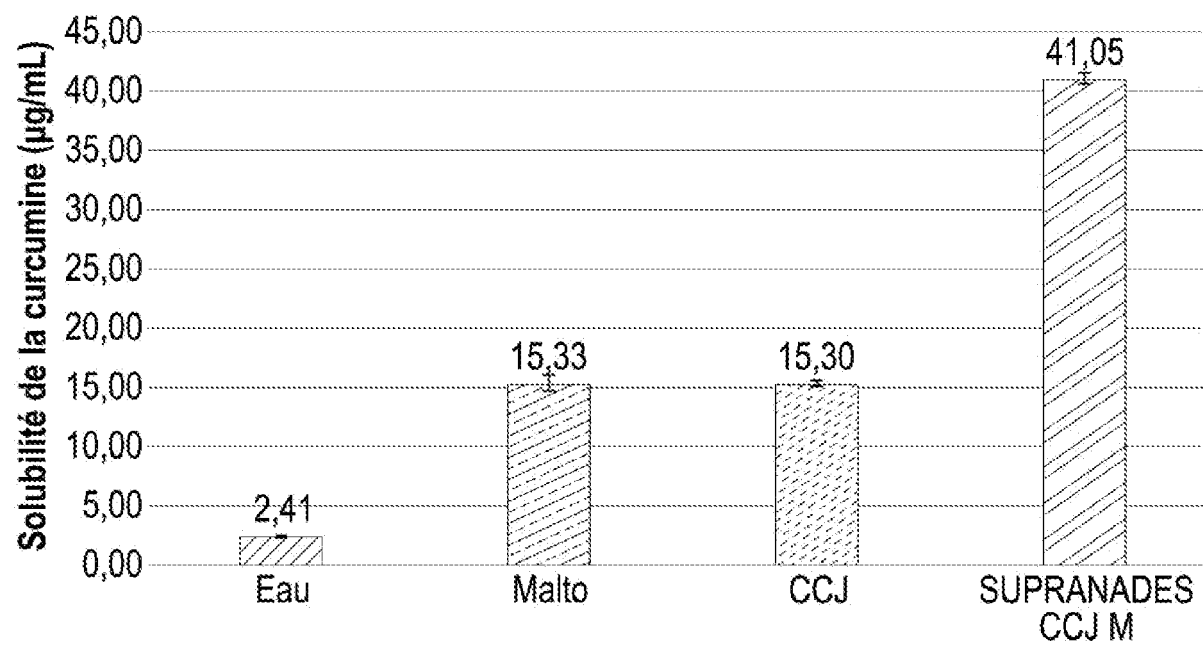
[Fig. 6]



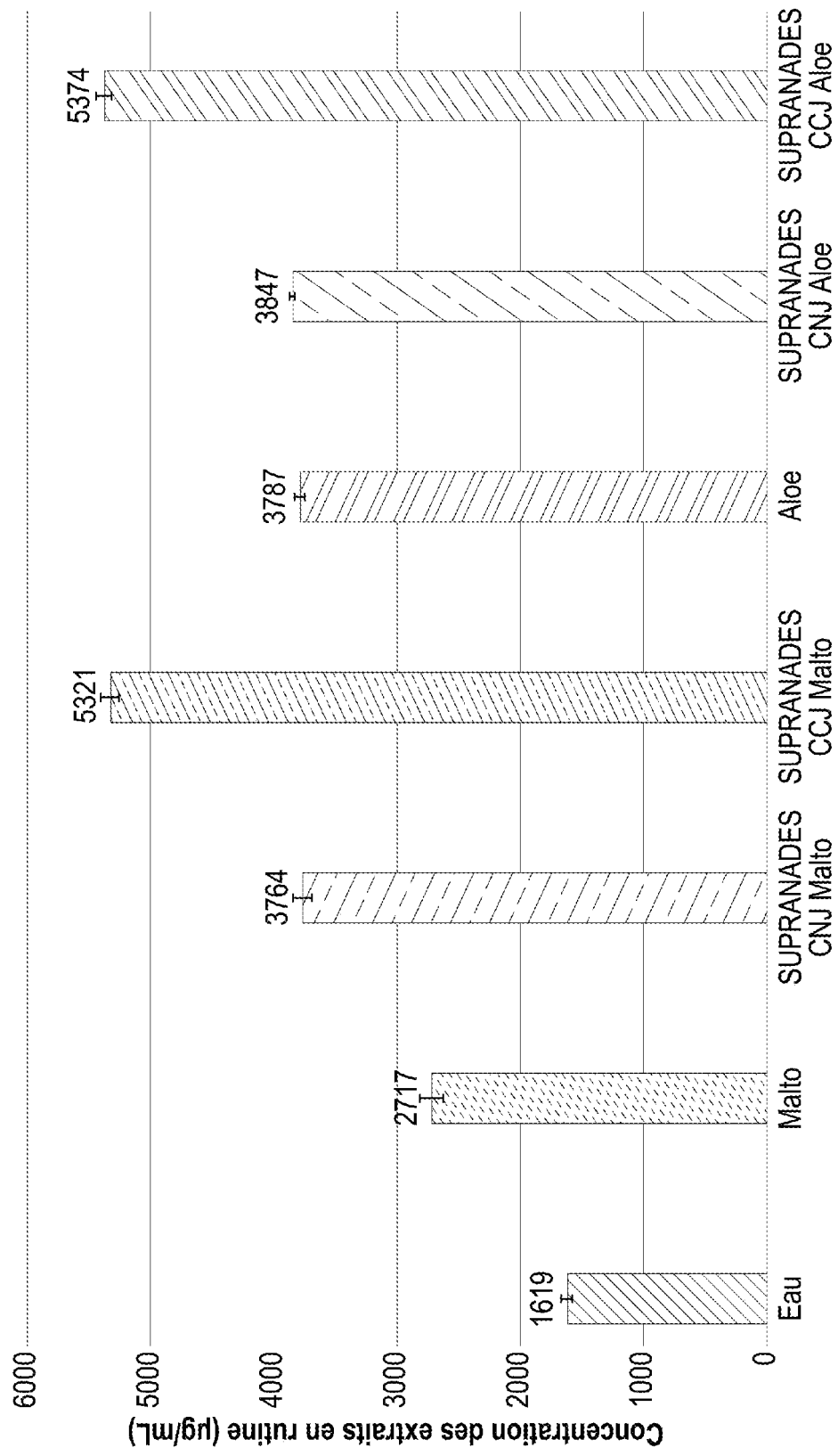
[Fig. 7]



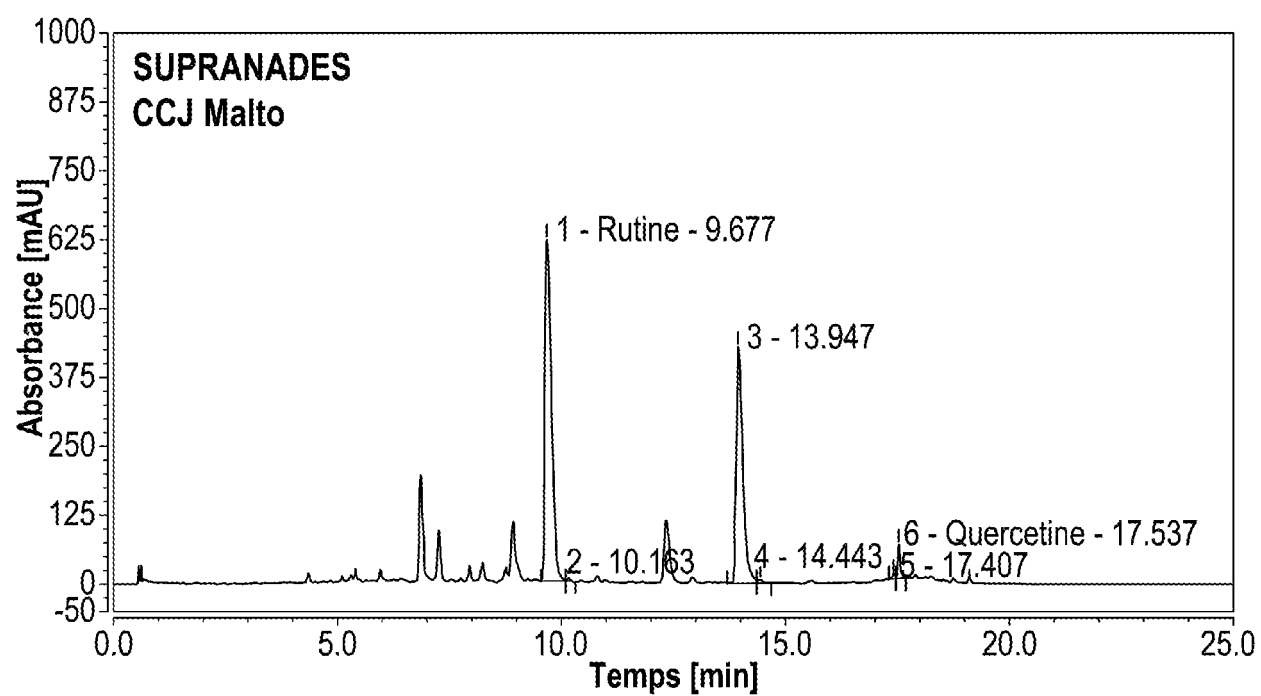
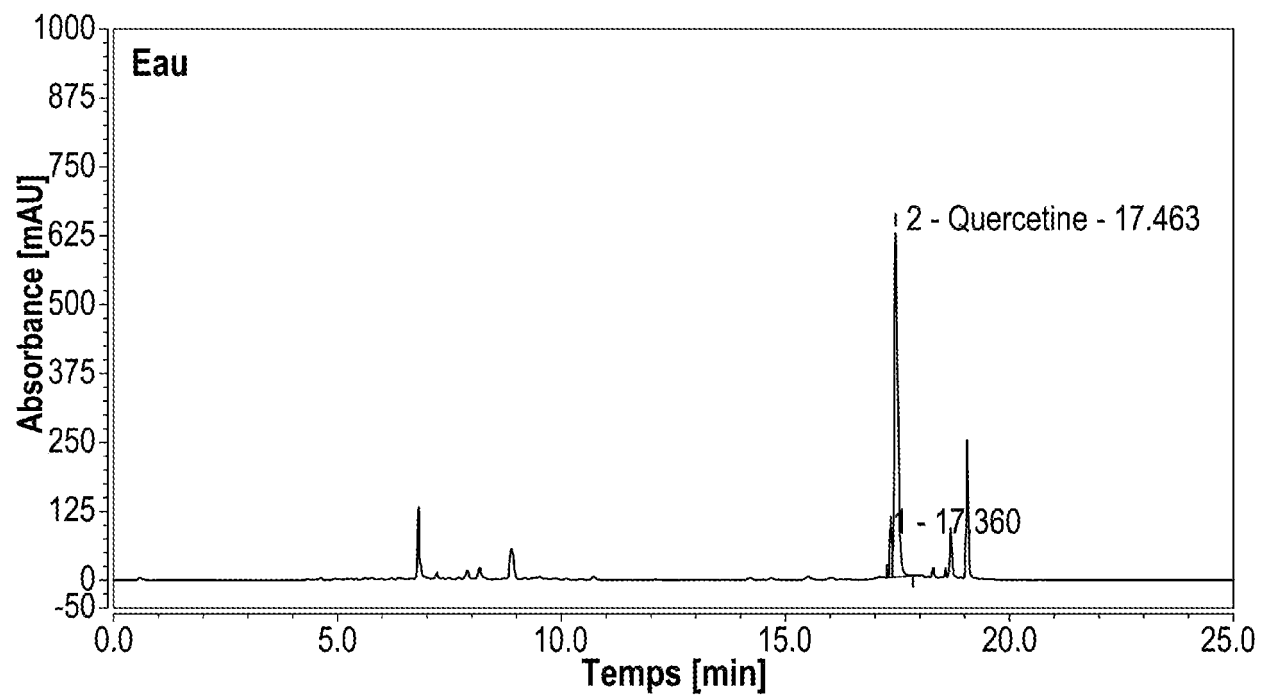
[Fig. 8]



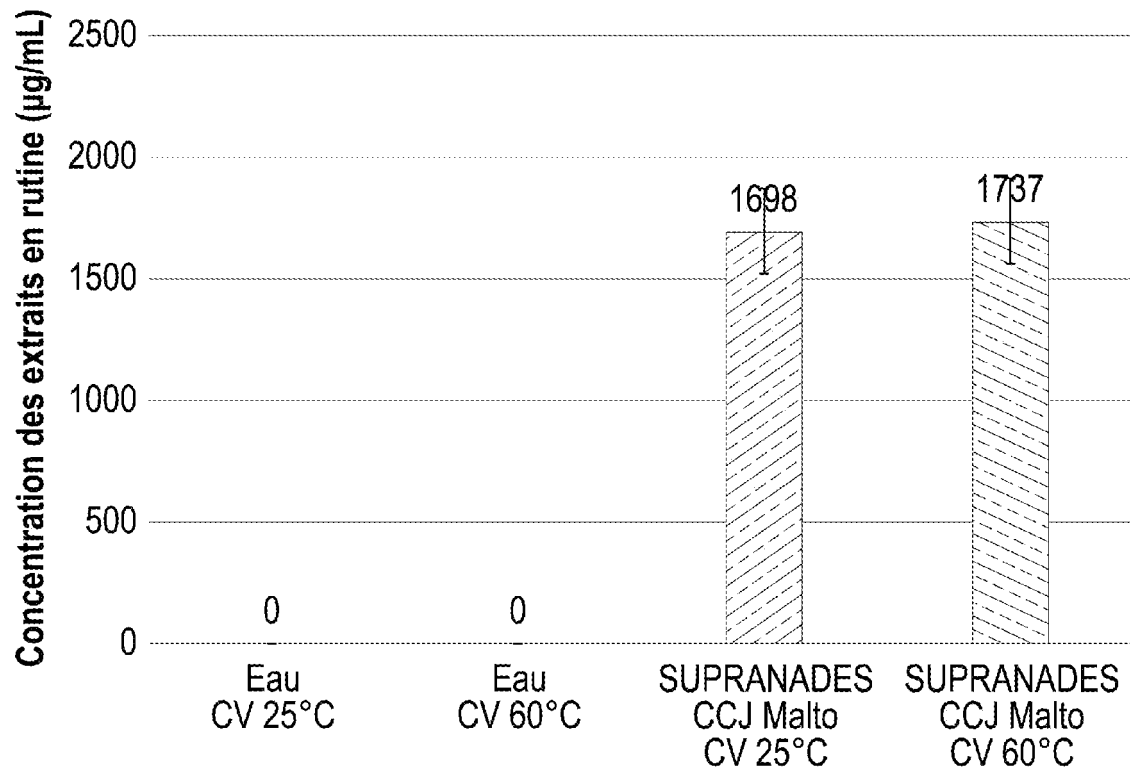
[Fig. 9]



[Fig. 10]



[Fig. 11]



RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

L'I.N.P.I. annexe à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention, au sens des articles L. 611-11 (nouveau) et L. 611-14 (activité inventive) du code de la propriété intellectuelle. Ce rapport porte sur les revendications du brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

☐ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.

☒ Le demandeur a maintenu les revendications.

☐ Le demandeur a modifié les revendications.

☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.

☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.

☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.

☒ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.

☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.

☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION

NEANT

2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL

WO 2016/180973 A1 (FRAUNHOFER GES FORSCHUNG [DE]; UNIVERSITÄT REGENSBURG [DE]) 17 novembre 2016 (2016-11-17)

WO 2011/155829 A1 (UNIV LEIDEN [NL]; VAN SPRONSEN JACOB [NL] ET AL.) 15 décembre 2011 (2011-12-15)

JABLONSKÝ MICHAL ET AL: "Extraction of value-added components from food industry based and agro-forest biowastes by deep eutectic solvents", JOURNAL OF BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 282, 30 juin 2018 (2018-06-30), pages 46-66, XP085440264, ISSN: 0168-1656, DOI: 10.1016/J.JBIOTEC.2018.06.349

VIORICA MELTZER ET AL: "Thermodynamic study of binary mixture of citric acid and tartaric acid", CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF CHEMISTRY, CENTRAL EUROPEAN SCIENCE JOURNALS, PL; US; NL; DE, vol. 10, no. 5, 21 juillet 2012 (2012-07-21), pages 1584-1589, XP035088441, ISSN: 1644-3624, DOI: 10.2478/S11532-012-0076-4

CN 113 115 874 A (WUHAN INULING BIOTECHNOLOGY CO LTD) 16 juillet 2021 (2021-07-16)

CN 108 740 661 A (SHANGHAI LIVINGZONE BIO TECH CO LTD) 6 novembre 2018 (2018-11-06)

3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES

NEANT

