

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

(19) Organisation Mondiale de la  
Propriété Intellectuelle  
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2017/109300 A1**

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 31/4045 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 36/185 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)  
A61K 36/28 (2006.01) A61K 8/97 (2017.01)  
A61K 36/53 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2015/053731

(22) Date de dépôt international :

22 décembre 2015 (22.12.2015)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(71) Déposants : URGO RECHERCHE INNOVATION ET DEVELOPPEMENT [FR/FR]; 42 rue de Longvic, 21300 Chenove (FR). HCP HEALTHCARE ASIA PTE LTD [SG/SG]; 3 Biopolis Drive, #01-13/14 SYNAPSE, Singapore 138623 (SG).

(72) Inventeurs : GENTILHOMME, Marilyn; 44 Rue Magenta, 21000 Dijon (FR). HERTLEIN, Séverine; 13 Rue des Pres, 57980 Ebring (FR).

(74) Mandataire : HURTIGER, Myriam; 42 Rue de Longvic, 21300 Chenove (FR).

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

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

Publiée :

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



WO 2017/109300 A1

(54) Title : COMBINATION PRODUCT THAT HELPS RELAX AND FALL ASLEEP

(54) Titre : PRODUIT DE COMBINAISON POUR AIDER À LA RELAXATION ET À L'ENDORMISSEMENT

(57) Abstract : The invention relates to a combination product comprising, as active substances, at least melatonin, passion flower, chamomile and lemon balm or a bioequivalent compound thereof for helping individuals relax and/or fall asleep. The invention further relates to the use of a combination product as defined above for the treatment of sleep disorders.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un produit de combinaison comprenant à titre de substances actives, au moins de la mélatonine, de la passiflore, de la camomille et de la mélisse ou un composé bioéquivalent de ces derniers pour aider à la relaxation et/ou à l'endormissement. L'invention concerne enfin l'utilisation d'un produit de combinaison tel que précédemment défini pour le traitement des somnopathies.

## Produit de combinaison pour aider à la relaxation et à l'endormissement

### DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention a pour objet un produit de combinaison comprenant à titre de substances actives, au moins de la mélatonine, de la passiflore, de la camomille et de la mélisse ou un  
5 composé bioéquivalent de ces derniers pour aider à la relaxation et/ou à l'endormissement. L'invention concerne enfin l'utilisation d'un produit de combinaison tel que précédemment défini pour le traitement des somnopathies.

### ARRIERE PLAN

Un trouble du sommeil (somnopathie) est un trouble lié aux habitudes du sommeil d'un individu.  
10 Certains troubles du sommeil sont suffisamment sérieux pour interférer au fonctionnement physique, mental et émotionnel. Un test communément utilisé pour les troubles du sommeil est la polysomnographie.

Les dysfonctionnements du sommeil peuvent être causés par une variété de problèmes, des grincements de dents (bruxisme) aux terreurs nocturnes. Lorsqu'un individu souffre de difficultés  
15 à s'endormir sans cause apparente, il s'agit alors d'insomnie. En addition, les troubles du sommeil peuvent conduire l'individu à dormir énormément, une situation connue sous le terme d'hypersomnie. D'autres conditions du trouble du sommeil peuvent être liées à un abus substantiel.

Les troubles du sommeil incluent :

- 20 -l'insomnie primaire - difficulté chronique à s'endormir et/ou à maintenir un sommeil lorsqu'aucune autre cause symptomatique peut être perçue ;
- le bruxisme, grincement ou claquement involontaire des dents durant le sommeil ;
- le syndrome de retard de phase du sommeil, incapacité à s'endormir ou à se réveiller durant des heures socialement acceptables mais ne causant aucun problème dans la maintenance du  
25 sommeil, un trouble du rythme circadien (symptôme similaire - syndrome hypernycthéral);
- l'hypopnée, anormalité respiratoire ou cardiaque durant le sommeil ;
- la narcolepsie, sommeil soudain souvent spontané à toute heure du jour ;

- la cataplexie, soudaine faiblesse des muscles moteurs pouvant résulter à une chute sur le sol ;
  - la terreur nocturne, pavor nocturnus, trouble nocturne caractérisée par une forte peur et anxiété ;
  - le somnambulisme, activité engagée physiquement et inconsciemment durant le sommeil ;
  - la somniphobie, peur de dormir ;
- 5 -les apnées du sommeil.

Suite à l'évolution du savoir concernant le sommeil au XXe siècle, incluant la découverte de l'hypnologie et de l'apnée du sommeil, l'importance médicale du sommeil est reconnue. La communauté clinique s'intéresse de plus près aux troubles du sommeil, tels que l'apnée du sommeil, et du rôle ainsi que de la qualité du sommeil lors de différentes conditions. Durant les  
10 années 1970 aux États-Unis, les cliniques et laboratoires se dévouent pour l'étude du sommeil accompagné de ses troubles.

L'impact des troubles du sommeil, sur la vie des individus, peut être très important : une étude, en 2014, établit qu'un sommeil ressenti comme étant de mauvaise qualité est associé à une augmentation du risque de suicide chez la personne âgée (âge moyen dans l'étude, 74,9 ans plus  
15 ou moins 5,6 ans).

La médecine du sommeil est maintenant adaptée dans la médecine interne, la médecine familiale, la pédiatrie, l'otolaryngologie, la psychiatrie et la neurologie.

La présente invention porte sur une composition pour aider à la relaxation et à l'endormissement chez l'adulte comme chez l'enfant.

20 En effet, une étude publiée dans la revue Paediatrica (vol 14 n°3 2003) fait le point sur les troubles du sommeil des enfants. Jusqu'à 25% des petits enfants et presque 50% des enfants d'âge scolaire présentent des troubles du sommeil qui durent depuis au moins 6 mois. La prévalence est de 33% pour les adolescents. Hedger Archbold et coll. ont différencié ces  
25 troubles. Certains troubles du sommeil sont plus fréquents à un certain âge et liés à des situations particulières, d'autres peuvent survenir à tout âge (par exemple: le syndrome d'apnées du sommeil, les épilepsies associées au sommeil. Un trouble du sommeil n'est pas seulement un problème pour les parents. Un sommeil perturbé implique aussi des risques pour le développement cognitif de l'enfant avec la survenue de troubles du comportement. Comme pour

l'adulte, il semble qu'il existe une association entre les apnées obstructives du sommeil et une prévalence plus élevée du syndrome métabolique chez l'enfant et l'adolescent.

La durée et l'organisation du sommeil sont soumises à des changements au cours du développement. Des connaissances de base permettent de distinguer les vrais troubles du sommeil des variations de la norme. A titre d'indication les valeurs approximatives de durée du sommeil par 24 heures sont: 16 heures pour le nouveau-né à terme, 13 heures pour l'enfant de 2 ans, 11 heures à 5 ans, 10 heures à 9 ans et environ 9 heures pour un adolescent de 14 ans. Les jeunes adultes ont encore besoin d'à peu près 8 heures, un fait souvent oublié. La variabilité de ces valeurs est assez importante et correspond à la distribution des traits génétiques dans la population. Les besoins individuels de sommeil sont plus facilement établis pendant les fins de semaine et les vacances, lorsque le corps est autorisé à dormir aussi longtemps que nécessaire.

Pendant la nuit on observe trois états: l'éveil, le sommeil paradoxal (rapid eye movement sleep ou REM sleep) et le sommeil lent (non-REM sleep). Un cycle de sommeil comprend un passage par les trois états. Dans le sommeil profond peuvent avoir origine différentes parasomnies (non-REM parasomnies): par exemple les terreurs nocturnes des petits enfants, lesquels sont remplacés par le somnambulisme chez l'enfant plus grand. Etant donné que les cycles de sommeil avec des phases profondes surviennent dans la première moitié de la nuit, il est habituel d'observer ces parasomnies pendant les premières heures après l'endormissement.

Il existe sur le marché un certain nombre de produits pour pallier aux problèmes d'endormissement ou de relaxation. Parmi ces produits, on peut citer à titre d'exemple les produits commercialisés par Valdispert tel que Nuit Paisible, qui contient de la mélatonine, du magnésium, du zinc et de la vitamine B6, ou Bonne Nuit, qui contient de la mélatonine seule. SomniPhyt de Santé Verte contient de la mélatonine associée à Griffonia Simplicifolia, Magnolia officinalis, Valeriana Officinalis, Eschscholzia californica, L-tryptophane, L-glutamine, Hypericum perforatum et Vitamine B6. Le produit Nova Nuit Sommeil de Sanofi est à base de passiflore, mélatonine, pavot de Californie, mélisse et vitamine B6. Le produit OptiNuit Flash de Nutreov contient quant à lui de la mélatonine et de la vitamine B6. Le produit Somdor+ Mélatonine de Granions contient de la mélatonine, un extrait de mélisse, d'aubépine, passiflore, houblon et valériane.

Aucun des produits proposés ne contient l'association objet de la présente invention.

Ces produits, bien que contenant de la mélatonine en association avec de la passiflore, de la camomille et de la mélisse, n'apportent pas entière satisfaction en terme d'apaisement, de relaxation et/ou d'aide à l'endormissement. Le produit de combinaison de la présente invention apporte un effet apaisant pour faciliter l'endormissement, en particulier des enfants, et les aider à  
5 retrouver naturellement un sommeil réparateur, sans réveil nocturne. Le produit selon la présente invention est sans effet secondaire ni accoutumance. Le produit de combinaison selon la présente invention contribue à aider à l'endormissement, apaise, relaxe et aide à maintenir un sommeil sain. Il contribue également au bon fonctionnement du système nerveux.

Le produit selon la présente invention présente également l'avantage de ne contenir, de  
10 préférence, aucun colorant artificiel, allergènes et d'être, préférentiellement, sans lactose ou gluten.

Le produit de la présente invention présente une galénique adaptée à l'enfant et à l'adulte, de préférence sous forme d'une gélule.

#### RESUME DE L'INVENTION

15 La présente invention se rapporte à un produit de combinaison, comprenant à titre de substances actives, au moins :

(i) de la mélatonine,

(ii) de la passiflore,

(iii) de la camomille, et

20 (iv) de la mélisse

ou un composé bioéquivalent de la mélatonine, de la passiflore, de la camomille et/ou de la mélisse pour aider à la relaxation et/ou à l'endormissement.

La présente invention se rapporte également à un produit de combinaison, comprenant à titre de substances actives, au moins :

25 (i) de la mélatonine,

(ii) de la passiflore,

(iii) de la camomille, et

(iv) de la mélisse

ou un composé bioéquivalent de la mélatonine, de la passiflore, de la camomille et/ou de la mélisse pour son utilisation dans le traitement des somnopathies.

5 Dans certains modes de réalisation, le produit de combinaison selon l'invention comprend, en plus de la mélatonine, de la passiflore, de la camomille et/ou de la mélisse, à titre de substances actives :

- 10
- (i) Des plantes ou extraits de plantes, tels que par exemple de la fleur d'oranger, la lavande, l'aubépine, la marjolaine, le houblon, la gentiane, la valériane et/ou la rhodiola,
  - (ii) Des vitamines et minéraux, tels que par exemple la vitamine D, les vitamines du groupe B, telles que la vitamine B6, le magnésium et/ou le calcium
  - (iii) Des acides aminés ou dérivés d'acides aminés, tels que par exemple le tryptophane

15 Dans certains modes de réalisation, le produit de combinaison de l'invention est caractérisé en ce que la passiflore, la camomille et la mélisse se présentent sous forme d'extrait végétaux et sont administrés à une dose quotidienne :

de 50 à 500 mg/jour de préférence 50 à 200 mg/jour d'extraits de passiflore

de 5 à 200 mg/jour, de préférence 10 à 80 mg/jour d'extraits de camomille

de 5 à 50 mg/jour, de préférence 10 à 30 mg/jour d'extraits de mélisse

20 Dans certains modes de réalisation, le produit de combinaison de l'invention est caractérisé en ce que la mélatonine est administrée à une dose quotidienne 0,5 à 2,0 mg/jour, de préférence 1,0 à 1,5 mg/jour.

25 Dans certains modes de réalisation de l'invention, le produit de combinaison selon l'invention peut se présenter sous la forme d'une composition unique (ou combinée) contenant au moins à titre de substances actives :

(i) de la mélatonine,

(ii) de la passiflore,

(iii) de la camomille, et

(iv) de la mélisse

dans un milieu physiologiquement acceptable.

5 Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, le produit de combinaison est caractérisé en ce que les ingrédients actifs (i), (ii), (iii), (iv) ou un composé bioéquivalent de ces derniers sont dans milieu adapté à l'administration par voie orale. De préférence, le milieu adapté est un milieu liquide. De manière préférentielle, le produit de combinaison se présente sous la forme de poudre ou une gélule contenant ladite poudre.

10 Lorsqu'il est utilisé pour le traitement thérapeutique des troubles du sommeil, le produit de combinaison suivant la présente invention, est notamment destiné à des adultes ou des enfants.

La passiflore, la camomille et la mélisse pourront être présents en tant qu'ingrédients (ii), (iii) ou (iv) dans un produit de combinaison de l'invention sous forme plus ou moins purifiée, notamment sous forme d'extrait végétal.

15 Les différents modes de réalisations de l'invention sont particulièrement décrits dans la description détaillée ci-après. Ces modes de réalisation peuvent être pris séparément ou en combinaison les uns avec les autres.

#### DESCRIPTION DETAILLEE DE L'INVENTION :

20 Dans la présente invention, la demanderesse a mis en évidence que l'association d'au moins (i) la mélatonine, (ii) la passiflore, (iii) la camomille et (iv) la mélisse, présentait un effet synergique pour aider à la relaxation et/ou à l'endormissement

25 Par effet synergique, il est entendu selon la présente invention que l'association d'au moins (i) la mélatonine, (ii) la passiflore, (iii) la camomille et (iv) la mélisse présente un effet sur l'aide à la relaxation et/ou à l'endormissement, au cours du traitement qui est supérieur aux effets cumulés d'un traitement (a) comprenant l'administration de la mélatonine, non associé à la passiflore, à la camomille et à la mélisse, et inversement d'un traitement (b) comprenant l'administration de la passiflore, non associé à la mélatonine, à la mélisse et à la camomille ou d'un traitement (c) comprenant l'administration de la camomille, non associé à la mélatonine, à la mélisse et à la

passiflore ou d'un traitement (d) comprenant l'administration de la mélisse, non associé à la mélatonine, à la passiflore et à la camomille.

### **La mélatonine**

5 La mélatonine (ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine), souvent dénommée hormone du sommeil, est surtout connue comme étant l'hormone centrale de régulation des rythmes chronobiologiques en étant synthétisée surtout la nuit. Elle régule de nombreuses sécrétions hormonales, chez l'humain et chez tous les mammifères. Cette neurohormone est synthétisée à partir d'un neurotransmetteur, la sérotonine, qui dérive elle-même du tryptophane. Elle est sécrétée par la glande pinéale (dans le cerveau) en réponse à l'absence de lumière.

10 La mélatonine est également synthétisée par la rétine mais aussi par les cellules de la moelle osseuse, les lymphocytes et les cellules épithéliales. Normalement, la concentration de mélatonine dans ces cellules est plus grande que celle trouvée dans le sang, mais elle ne semble pas régulée par la photopériode.

15 Les noix et les noisettes sont une source importante de mélatonine facilement absorbée par l'organisme. La mélatonine se retrouve également dans le maïs, les tomates et les pommes de terre, mais en quantités nettement inférieures. La teneur en mélatonine de plusieurs aliments serait encore très mal connue. L'organisme peut d'ailleurs l'extraire des sources végétales (riz, bananes, ananas, etc.).

20 En temps normal, la mélatonine est sécrétée la nuit uniquement (pic de sécrétion à 5 heures du matin chez l'humain, et en moyenne, car sa production est inhibée par la lumière) et elle gère (en partie) les rythmes circadiens.

25 La prise de mélatonine facilite l'endormissement (endormissement 8 minutes plus tôt en moyenne) et allonge le sommeil (de 27 minutes en moyenne). L'association lumière et mélatonine a aussi diminué les comportements agressifs (-9 %), les phases d'agitation et de réveils nocturnes.

L'administration de mélatonine chez le rat produirait un effet aussi anxiolytique qu'un médicament de référence, le diazépam (Valium), administré à la même dose (1 mg·kg<sup>-1</sup>).

## La passiflore

Passiflora est un genre de plantes, les passiflores, de plus de 530 espèces de la famille des Passifloraceae. Ce sont des plantes grimpantes aux fleurs spectaculaires, mais leur abondance n'est garantie que dans les régions au climat doux.

- 5 Les parties aériennes de la passiflore officinale (*Passiflora incarnata*) sont connues en phytothérapie pour leur action anxiolytique et sédative.

En effet, la *Passiflora incarnata* possède plusieurs alcaloïdes notamment des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et des sédatifs légers.

## La camomille ou *Matricaria recutita*

- 10 La Camomille sauvage, Matricaire camomille, Petite Camomille, (*Matricaria recutita*) est une plante herbacée annuelle de la famille des Astéracées et du genre *Matricaria*. Elle est parfois appelée Camomille allemande ou Camomille vraie ou Matricaire tronquée.

C'est une plante médicinale utilisée depuis l'Antiquité gréco-latine, appelée simplement «camomille» en herboristerie.

- 15 *Matricaria recutita* se distingue des deux autres camomilles médicinales, par le fait que c'est une plante annuelle, constituée d'une seule tige érigée dressée.

Un certain nombre d'activités de la matricaire camomille ont été mises en évidence par des études *in vitro* et *in vivo* :

- 20 -Anti-inflammatoire : cette propriété peut être attribuée au chamazulène, à son précurseur la matricine, au (-)- $\alpha$ -bisabolol et à son oxyde. Une bonne activité anti-inflammatoire a été clairement établie sur l'œdème induit de la patte du rat, l'arthrite induite et l'érythème radio induit<sup>26</sup>. Le (-)- $\alpha$ -bisabolol s'oppose à l'ulcération gastrique induite par différents agents (éthanol, stress, indométacine, chez le rat, par voie orale). Une blessure sur la langue du rat, traitée par un onguent de camomille guérit plus rapidement (car elle favorise l'épithélialisation
- 25 avec un meilleur pourcentage de fibres de collagène).

-Spasmolytique : l'extrait hydro-alcoolique des fleurs est spasmolytique. Cette activité pourrait être due à l'apigénol qui est plus actif que la papavérine sur l'iléon de Cobaye isolé

-Antibactérien, antifongique : l'huile essentielle de la matricaire camomille est faiblement antibactérienne et antifongique. Elle stimule la sécrétion biliaire chez le chat et le chien.

-Sédatif : des observations chez l'homme ont fait état d'une action sédative de la matricaire camomille.

- 5 La matricaire camomille s'utilise comme la camomille romaine : elle est réputée tonique, stomachique, antispasmodique et analgésique.

### **La mélisse**

La Mélisse ou Mélisse officinale (*Melissa officinalis*) est une plante herbacée vivace de la famille des Lamiacées. Son nom vient du grec melissophullon qui signifie « feuille à abeilles ».

- 10 On l'appelle aussi mélisse citronnelle ou simplement citronnelle, à ne pas confondre avec la citronnelle (*Cymbopogon citratus*) utilisée en cuisine asiatique. C'est une plante originaire de l'Est du bassin méditerranéen, qui s'est répandue dans toute l'Europe dès l'Antiquité. La mélisse officinale, ou mélisse citronnelle, est cultivée dans les jardins depuis des temps très anciens. Originaire d'Europe, elle a été introduite en Amérique du Nord. Les tiges et les feuilles sont  
15 encore utilisées comme tonique et stimulant léger. Le goût est astringent et l'arôme léger. L'alcool est obtenu par distillation de ses feuilles fraîches : l'eau de mélisse a des propriétés antispasmodiques. La mélisse peut aussi être consommée sous forme de tisanes.

- La mélisse est le plus souvent utilisée pour ses vertus calmantes et relaxantes. De fait, elle régule l'influx nerveux, ce qui a une action bénéfique sur la tachycardie, mais réduit aussi les spasmes  
20 de l'estomac et du côlon (elle a également des propriétés antifongiques). En infusion, la mélisse a un effet légèrement sédatif, et favorise de plus la sudation, c'est pourquoi elle est recommandée dans des cas d'insomnie, ou par forte chaleur chez le nourrisson et les personnes âgées.

### **Milieu physiologiquement acceptable**

- Un milieu physiologiquement acceptable est un milieu n'ayant aucun effet toxique ou  
25 préjudiciable dans les conditions d'utilisation et inerte vis-à-vis des ingrédients actifs du produit de combinaison. Un tel milieu peut par exemple comprendre différents adjuvants selon sa finalité thérapeutique ou cosmétique, comme de façon non limitative, des arômes, des colorants, des charges, des conservateurs, des diluants, des agents mouillants ou de suspension, etc. De tels

milieux peuvent également permettre une libération immédiate, modifiée ou retardée de l'un ou l'autre des ingrédients actifs.

Le milieu physiologiquement acceptable peut être composé d'eau, de purée et/ou jus de fruits, des texturants, des émulsifiants, des colorants, des conservateurs, des arômes, du sucre ou des  
5 sucres.

Par « purée et/ou jus de fruits », on entend une préparation plus ou moins liquide, en particulier selon la nature du fruit et/ou la finesse du broyage, préparée par broyage, pressage ou autre procédé d'extraction d'un ou plusieurs fruits et éventuellement concentration du broyat obtenu et/ou séparation (notamment filtration) des pépins, akènes et/ou de tout ou partie de la pulpe,  
10 et/ou flash pasteurisation.

Les fruits peuvent être choisis parmi : la pomme, la banane, la fraise, la pêche, la framboise, la mûre, la mangue, le kiwi, la myrtille, le cassis, la groseille, l'orange, la cerise, la figue, la poire, l'abricot, la noix de coco, le fruit de la passion, la goyave, la papaye, le melon, le litchi, l'ananas, le citron, la mandarine, la mirabelle, le pamplemousse, le raisin, la rhubarbe et leurs mélanges,  
15 sans que cette liste soit exhaustive.

Par « texturants », on entend les composés qui modifient la texture des produits dans lesquels ils sont incorporés. Des exemples de texturants sont : les farines de guar et de caroube ; les gommés arabique, de xanthane et de gellane ; les carraghénanes ; les amidons (natifs ou modifiés) ; la cellulose microcristalline ; la gélatine ; la pectine ; les alginates (E400 à E405) ; l'agar-agar ; et  
20 leurs mélanges. Par « émulsifiants », on entend des composés amphiphiles caractérisés par leur valeur de HLB (Hydrophile Lipophile Balance), notamment susceptibles de stabiliser des émulsions huile-dans-eau (particulièrement intéressant si l'on souhaite ajouter, par exemple, des actifs liposolubles tels que les vitamines liposolubles. Des exemples d'émulsifiants alimentaires sont la lécithine et ses dérivés présents notamment dans le jaune d'œuf ; les mono- et  
25 diglycérides d'acides gras ; et le polysorbate 80.

Par « colorants », on entend des composés d'origine naturelle ou synthétique susceptibles de conférer à eux seuls une coloration à la composition. Des exemples de colorants alimentaires sont connus en Europe sous les codes E100 à E180.

Par « conservateurs », on entend des composés inhibant la prolifération des micro-organismes, en particuliers de levures et/ou moisissures et/ou bactéries, en particulier Staphylococcus Aureus,  
30

dans la composition. Des exemples de conservateurs alimentaires sont l'acide sorbique et ses sels (E200 à E203: l'acide benzoïque et ses sels (E210 à E219) ; les sulfites et dérivés (E220 à E228) ; la natamycine ; la nisine ; et leurs mélanges. De préférence, la composition selon l'invention ne comprend aucun conservateur.

5 Par « arômes », on entend des composés d'origine naturelle ou synthétique susceptibles à eux seuls de modifier le goût de la composition. Des exemples d'arômes sont l'abricot, l'ananas, la banane, le cassis, la cerise, le citron, le lime, la fraise, la framboise, les fruits de la passion, la mandarine, la menthe, l'orange, la pistache, la poire, le réglisse, la rose, l'anis, la myrtille, la cannelle, le gingembre, le pamplemousse, la pomme, le kiwi, le lychee, le melon, la noix de  
10 coco, la pêche, la groseille, la goyave, la grenadine, la mangue, la mûre, la papaye, la vanilline, l'extrait naturel de vanille, les huiles essentielles et leurs mélanges.

Par sucre ou sucres, on entend, au sens de la présente invention, tout hydrate de carbone édulcorant, de préférence du sirop de glucose, du saccharose, glucose, fructose, sucre inverti, miel, maltose, polyol ou leurs mélanges. Dans le cadre de la présente invention, le sucre utilisé  
15 est un polyol, de préférence le sorbitol.

### **Actif(s) additionnel(s)**

Tout actif additionnel présentant un intérêt nutritionnel et/ou aidant à la relaxation ou à l'endormissement peut également être ajouté aux produits de combinaison de l'invention sous forme pharmaceutique ou cosmétique. Le produit de combinaison pourra comprendre, à titre  
20 d'exemple, des vitamines, des sels minéraux, des acides aminés essentiels, des acides gras essentiels, des oligoéléments, divers extraits végétaux, des fibres, des antioxydants, des flavonoïdes.

Avantageusement, un tel actif additionnel peut être destiné à renforcer l'effet souhaité tel que décrit précédemment.

25 Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir les actifs additionnels ainsi que leur quantité de telle manière que les propriétés avantageuses de la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

A titre d'actif additionnel utilisable, on peut citer :

- les vitamines hydrosolubles et les vitamines liposolubles. Des exemples de vitamines hydrosolubles présentes dans le produit sirupeux préparé selon l'invention sont notamment : la vitamine B1 (thiamine), la vitamine B2 (riboflavine), la vitamine B3 (acide nicotinique) appelée également vitamine PP (Pellagra Preventive), la vitamine B5 (acide pantothénique), la vitamine B6 (pyridoxine), la vitamine B8 ou H (biotine), la vitamine B9 (acide folique), la vitamine B12 (cobalamine) et la vitamine C (acide ascorbique). Des exemples de vitamines liposolubles présentes dans le produit sirupeux préparé selon l'invention sont notamment : la vitamine A (rétinol), la vitamine D3 (cholécalférol), la vitamine E (mélange de tocophérols et de tocotriénols) et la vitamine K (phylloquinone).
- 10 - les antioxydants, tels que les curcuminoïdes ; les caroténoïdes, notamment choisis parmi le beta.-carotène, l'astaxanthine, la zéaxanthine, la lutéine ou les composés en contenant comme les baies de goji ; des composés polyphénols, les flavonoïdes tels que les catéchines ; les proanthocyanidines, les anthocyanines, les OPC (oligomères procyanidoliques) ; les ubiquinones ; les extraits de café contenant des polyphénols et/ou des diterpènes ; les extraits de chicorés ; les
- 15 extraits de ginkgo biloba ; les extraits de raisins riches en proanthocyanidines; les extraits de piment ; les extraits de soja ; le cacao ; la grenade ; l'Emblica ; le CoenzymeQ10 ; le sélénium,
- les minéraux, tels que le zinc, le calcium, le cuivre, le fer, l'iode, le manganèse, le sélénium, le chrome (III),
- les acides aminés, notamment les acides aminés soufrés, tels que des précurseurs de glutathion,
- 20 les acides aminés du sélénium, la citrulline,
- les phytostérols, le resvératrol, l'héspéridine, la néohéspéridine, l'acide orthosilicique, le monométhylsilanetriol, et leurs mélanges.

Dans un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'invention, l'association d'actifs comprend, à titre d'actif additionnel, une vitamine liposoluble, en particulier la vitamine D3, des

25 minéraux tels que le potassium ou le magnésium.

De façon préférée, un produit de combinaison selon l'invention est administré par voie orale. Les formes appropriées pour la voie orale sont par exemple les comprimés, les gélules, les pastilles, les poudres, les granulés, les lyophilisats, les solutés buvables et les sirops. Les comprimés, poudres, les granulés, les lyophilisats, les solutés buvables et les sirops constituent la forme

30 pharmaceutique ou cosmétique adaptée à la voie orale actuellement préférée. Dans le cas de la

préparation d'une composition solide sous forme de comprimés, on pourra par exemple mélanger les ingrédients actifs principaux (i), (ii), (iii) ou (iv) avec un véhicule physiologiquement acceptable tel que la gélatine, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. Les comprimés peuvent être de nature variée, à libération immédiate, contrôlée ou retardée et éventuellement sous forme effervescente ou orodispersible.

On obtient une préparation en gélule en mélangeant l'ingrédient actif (i), (ii), (iii) ou (iv) sous forme de poudre et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

**Exemple de composition selon l'invention (Tableau 1) :**

Composés	Quantité unitaire (en mg)
Mélatonine	1,000
Passiflore (extrait de parties aériennes fleuries)	150,000
Camomille (extrait sec de fleur)	20,000
Mélicite (extrait sec de feuille)	13,333
Sorbitol	147,667
Magnésium stéarate	8,000

10 Cette composition est obtenue en mélangeant les différents composés selon les procédés classiquement utilisés pour ce type de préparation. La composition est ensuite préférentiellement injectée dans des gélules.

## REVENDICATIONS

1. Produit de combinaison comprenant à titre de substances actives, au moins :
  - 5 (i) de la mélatonine,
  - (ii) de la passiflore,
  - (iii) de la camomille, et
  - (iv) de la mélisse

ou un composé bioéquivalent de la mélatonine, de la passiflore, de la camomille ou de la mélisse

10 pour aider à la relaxation et/ou à l'endormissement.
2. Produit de combinaison selon la revendication 1, caractérisé en ce que les substances actives consistent en :
  - (i) de 0,5 à 2,0 mg/jour, de préférence 1,0 à 1,5mg/jour de mélatonine
  - (ii) de 50 à 500 mg/jour de préférence 50 à 200 mg/jour de passiflore
  - 15 (iii) de 5 à 200 mg/jour, de préférence 10 à 80 mg/jour de camomille
  - (iv) de 5 à 50 mg/jour, de préférence 10 à 30 mg/jour de mélisse
3. Produit de combinaison selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il est sous la forme d'une composition unique contenant au moins :
  - (i) de la mélatonine,
  - 20 (ii) de la passiflore,
  - (iii) de la camomille, et
  - (iv) de la mélisse

dans un milieu physiologiquement acceptable.
4. Produit de combinaison selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que le milieu physiologiquement acceptable est adapté à l'administration par voie orale.
- 25 5. Produit de combinaison selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il se présente sous la forme d'une gélule comprenant les actifs sous forme de poudre.

6. Produit de combinaison selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que la mélatonine, la passiflore, la camomille et la mélisse sont sous forme d'extraits végétaux
7. Produit de combinaison selon l'une au moins des revendications précédentes, pour le traitement des sujets présentant une somnopathie.
- 5 8. Utilisation d'un produit, selon la revendication 7 pour aider à la relaxation et/ou à l'endormissement.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2015/053731

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 INV. A61K31/4045 A61K36/185 A61K36/28 A61K36/53 A61K9/00  
 A61P25/20 A61K8/97  
 ADD.  
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
 EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 998 112 B2 (ZUCKERMAN ARTHUR [US]) 14 February 2006 (2006-02-14) column 1, line 16 - line 36 claims	1-4,6-8
X	----- WO 2015/097611 A1 (VELLEJA RES S R L [IT]) 2 July 2015 (2015-07-02) page 2, line 21 - line 27 claims	1-8
X	----- US 2014/017337 A1 (AMORUSO PAUL [US]) 16 January 2014 (2014-01-16) paragraph [0509] - paragraph [0521] ----- -/--	1,3-6

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  13 September 2016	Date of mailing of the international search report  30/09/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Fey-Lamprecht, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR2015/053731

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009/011015 A1 (GARDINER PAUL T [CA] ET AL) 8 January 2009 (2009-01-08)	1-8
Y	paragraph [0064] example 1 claims	1-8
X	----- HEAD KATHLEEN A ET AL: "Nutrients and botanicals for treatment of stress: adrenal fatigue, neurotransmitter imbalance, anxiety, and restless sleep", ALTERNATIVE MEDICINE REVIEW, THORNE RESEARCH INC., SANDPOINT, US, vol. 14, no. 2, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 114-140, XP002591570, ISSN: 1089-5159	1-8
Y	page 121, left-hand column, paragraph Anxiolytic - page 125, left-hand column, line 14 page 128, right-hand column, paragraph melatonin	1-8
X	----- 1001 Pharmacies: "Novanuit triple action",  21 April 2014 (2014-04-21), pages 1-13, XP002761730, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.1001pharmacies.com/sanofi-france-novanuit-triple-action-30-gelules-p14979">http://www.1001pharmacies.com/sanofi-france-novanuit-triple-action-30-gelules-p14979</a> [retrieved on 2016-09-12]	1-8
Y	page 1, line première - page 11, line dernière	1-8
X	----- US 2003/012824 A1 (OTT DANA BETH [US] ET AL) 16 January 2003 (2003-01-16) paragraph [0010] claims	1-8
X	----- WO 2013/119605 A1 (UNIV PITTSBURGH [US]) 15 August 2013 (2013-08-15) page 8, line 32 - page 9, line 2 claims	1-8
	-----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No PCT/FR2015/053731
---

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6998112	B2	14-02-2006	NONE
-----			
WO 2015097611	A1	02-07-2015	NONE
-----			
US 2014017337	A1	16-01-2014	NONE
-----			
US 2009011015	A1	08-01-2009	
		AU 2006338839 A1	30-08-2007
		AU 2006338840 A1	30-08-2007
		CA 2556305 A1	23-08-2007
		CA 2560107 A1	23-08-2007
		CA 2642761 A1	30-08-2007
		EP 1991241 A1	19-11-2008
		EP 1996199 A1	03-12-2008
		JP 2009527504 A	30-07-2009
		US 2007196348 A1	23-08-2007
		US 2007196470 A1	23-08-2007
		US 2007196508 A1	23-08-2007
		US 2007202165 A1	30-08-2007
		US 2007202166 A1	30-08-2007
		US 2007264337 A1	15-11-2007
		US 2009011015 A1	08-01-2009
		US 2009142410 A1	04-06-2009
		WO 2007095716 A1	30-08-2007
		WO 2007095717 A1	30-08-2007
		WO 2007095718 A1	30-08-2007
		WO 2007095733 A1	30-08-2007
		WO 2007095734 A1	30-08-2007
		ZA 200807489 B	25-11-2009
-----			
US 2003012824	A1	16-01-2003	NONE
-----			
WO 2013119605	A1	15-08-2013	
		US 2015150853 A1	04-06-2015
		WO 2013119605 A1	15-08-2013
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2015/053731

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. A61K31/4045 A61K36/185 A61K36/28 A61K36/53 A61K9/00 A61P25/20 A61K8/97 ADD. Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 6 998 112 B2 (ZUCKERMAN ARTHUR [US]) 14 février 2006 (2006-02-14) colonne 1, ligne 16 - ligne 36 revendications -----	1-4,6-8
X	WO 2015/097611 A1 (VELLEJA RES S R L [IT]) 2 juillet 2015 (2015-07-02) page 2, ligne 21 - ligne 27 revendications -----	1-8
X	US 2014/017337 A1 (AMORUSO PAUL [US]) 16 janvier 2014 (2014-01-16) alinéa [0509] - alinéa [0521] ----- -/--	1,3-6
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 13 septembre 2016		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 30/09/2016
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Fey-Lamprecht, F

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 2009/011015 A1 (GARDINER PAUL T [CA] ET AL) 8 janvier 2009 (2009-01-08)	1-8
Y	alinéa [0064] exemple 1 revendications	1-8
X	----- HEAD KATHLEEN A ET AL: "Nutrients and botanicals for treatment of stress: adrenal fatigue, neurotransmitter imbalance, anxiety, and restless sleep", ALTERNATIVE MEDICINE REVIEW, THORNE RESEARCH INC., SANDPOINT, US, vol. 14, no. 2, 1 juin 2009 (2009-06-01), pages 114-140, XP002591570, ISSN: 1089-5159	1-8
Y	page 121, colonne de gauche, alinéa Anxiolytic - page 125, colonne de gauche, ligne 14 page 128, colonne de droite, alinéa melatonin	1-8
X	----- 1001 Pharmacies: "Novanuit triple action",  21 avril 2014 (2014-04-21), pages 1-13, XP002761730, Extrait de l'Internet: URL: <a href="http://www.1001pharmacies.com/sanofi-france-novanuit-triple-action-30-gelules-p14979">http://www.1001pharmacies.com/sanofi-france-novanuit-triple-action-30-gelules-p14979</a> [extrait le 2016-09-12]	1-8
Y	page 1, ligne première - page 11, ligne dernière	1-8
X	----- US 2003/012824 A1 (OTT DANA BETH [US] ET AL) 16 janvier 2003 (2003-01-16) alinéa [0010] revendications	1-8
X	----- WO 2013/119605 A1 (UNIV PITTSBURGH [US]) 15 août 2013 (2013-08-15) page 8, ligne 32 - page 9, ligne 2 revendications	1-8
	-----	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2015/053731

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6998112	B2	14-02-2006	AUCUN
WO 2015097611	A1	02-07-2015	AUCUN
US 2014017337	A1	16-01-2014	AUCUN
US 2009011015	A1	08-01-2009	AU 2006338839 A1 30-08-2007 AU 2006338840 A1 30-08-2007 CA 2556305 A1 23-08-2007 CA 2560107 A1 23-08-2007 CA 2642761 A1 30-08-2007 EP 1991241 A1 19-11-2008 EP 1996199 A1 03-12-2008 JP 2009527504 A 30-07-2009 US 2007196348 A1 23-08-2007 US 2007196470 A1 23-08-2007 US 2007196508 A1 23-08-2007 US 2007202165 A1 30-08-2007 US 2007202166 A1 30-08-2007 US 2007264337 A1 15-11-2007 US 2009011015 A1 08-01-2009 US 2009142410 A1 04-06-2009 WO 2007095716 A1 30-08-2007 WO 2007095717 A1 30-08-2007 WO 2007095718 A1 30-08-2007 WO 2007095733 A1 30-08-2007 WO 2007095734 A1 30-08-2007 ZA 200807489 B 25-11-2009
US 2003012824	A1	16-01-2003	AUCUN
WO 2013119605	A1	15-08-2013	US 2015150853 A1 04-06-2015 WO 2013119605 A1 15-08-2013