

⑫

CERTIFICAT D'UTILITÉ

B3

⑤④ COMPOSITION COMPRENANT DE L'ALPHA-S1-CASEINE HYDROLYSEE et un hydrolysate de protéine de poisson.

②② Date de dépôt : 29.08.22.

③③ Priorité :

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

☐ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : VETOQUINOL SA Société anonyme
— FR.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 01.03.24 Bulletin 24/09.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
certificat d'utilité : 13.09.24 Bulletin 24/37.

⑤⑥ Les certificats d'utilité ne font pas l'objet d'un
rapport de recherche.

⑦② Inventeur(s) : DONABEDIAN Michael et BEATA
Claude.

⑦③ Titulaire(s) : VETOQUINOL SA Société anonyme.

⑦④ Mandataire(s) : NOVAGRAAF TECHNOLOGIES.

FR 3 138 980 - B3



Description

Titre de l'invention : COMPOSITION COMPRENANT DE L'ALPHA-S1-CASEINE HYDROLYSEE et un hydrolysat de protéine de poisson

Domaine technique

- [0001] La présente invention se rapporte à une nouvelle composition comprenant de l'alpha-s1-caséine hydrolysée et un hydrolysat de protéine de poisson, son procédé de fabrication et l'utilisation de la composition dans un complément alimentaire, sous forme solide ou liquide, pour animaux domestiques, en particulier pour les chats et les chiens.
- [0002] Les compositions selon l'invention sont en outre destinées à être administrées par voie orale pour aider l'animal domestique, en particulier le chien ou le chat, à surmonter les situations générant des troubles anxieux, notamment les troubles liés à la séparation, et à retrouver un comportement équilibré.
- [0003] La présente invention trouve par exemple des applications dans le domaine vétérinaire, plus particulièrement dans le domaine des compléments alimentaires vétérinaires ou des snacks, friandises ou bouchées pour animaux de compagnie, en particulier pour le chien ou le chat.

Etat de la technique

- [0004] Des compositions de type complément alimentaire à base d'hydrolysat de protéine de lait, appelée alpha-s1-caséine hydrolysée, sont connues. L'efficacité de l'alpha-s1-caséine hydrolysée pour aider à surmonter les troubles anxieux a été prouvée par différentes études cliniques (CRSSA, 2002) [1].
- [0005] Toutes modifications de l'environnement de l'animal, telles que de nouvelles personnes dans leur entourage, les périodes de lactation, de sevrage ou encore un voyage, des feux d'artifice ou tout autre modification des habitudes de l'animal peuvent générer des troubles anxieux chez celui-ci. Toutes ces situations stressantes peuvent le plus souvent être surmontées par l'animal grâce à l'administration de compositions comprenant de l'alpha-s1-caséine hydrolysée.
- [0006] L'alpha-s1-caséine hydrolysée contenant un peptide bioactif aux propriétés relaxantes, l'alpha-casozépine, a été découverte par la société INGREDIA®. L'alpha-s1-caséine hydrolysée a d'abord été identifiée chez le bébé humain, en observant que le lait tout juste ingéré procurait chez les nouveaux nés apaisement et sérénité. Le système enzymatique du bébé permet, en effet, de libérer naturellement l'alpha-casozépine à l'origine de cet état lors de la digestion. Après des recherches, il a été possible de reproduire le mécanisme de digestion du bébé notamment par

l'utilisation de l'enzyme digestive « trypsine » qui a permis d'isoler, à partir de la caséine, un hydrolysate de protéine de lait contenant le peptide bioactif alpha-caso-zépine.

- [0007] Ainsi, il existe aujourd'hui une variété de produits commerciaux, tant à destination de l'homme que de l'animal, comprenant de l'alpha-s1-caséine hydrolysée. Les compositions de l'art antérieur sont généralement des formes orales solides. On les trouve par exemple sous forme de gélules, comprimés ou bien encore de poudres.
- [0008] Il existe également des compositions à base d'hydrolysate de protéines de poissons, de mollusques et/ou de crustacés utilisées dans des applications pharmaceutiques et/ou nutritionnelles
- [0009] L'anxiété de séparation est une des manifestations comportementales auxquelles peut être fréquemment confronté l'animal de compagnie. Il s'agit d'un trouble qui désigne tout comportement indésirable ainsi qu'une grande détresse émotionnelle qu'un animal domestique (de préférence le chien ou le chat) présente, lorsqu'il est séparé de son maître, ou plus largement des membres de son foyer. Les comportements indésirables sont par exemple les destructions, les vocalises et/ou les éliminations inappropriées. Plus particulièrement, ces troubles sont observés chez le chien et le chat (Radosta et al, 2017) [5].
- [0010] Par ailleurs, les applications pharmaceutiques et/ou nutritionnelles à base de d'alpha-s1-caséine hydrolysée ou d'hydrolysate de protéines de poissons, de mollusques et/ou de crustacés peuvent s'avérer insuffisantes pour prévenir ou limiter l'anxiété de séparation.
- [0011] Différents traitements, plus lourds, existent pour le traitement de ce type de troubles, néanmoins, ils sont pour la plupart à base de médicaments tels que des antidépresseurs comme la fluoxétine ou la clomipramine, des substances pouvant présenter des effets secondaires (Landsberg et al, 2008, 2013, Sherman et al 2008) [2-4].
- [0012] Il existe donc aujourd'hui un réel besoin de fournir des compositions alternatives efficaces à ces compositions à base d'antidépresseurs.
- [0013] Il est du mérite de la demanderesse d'avoir développé une composition appétente destinée à être administrée oralement chez l'animal, de préférence chez le chat ou le chien, comprenant de l'alpha-s1-caséine hydrolysée et un hydrolysate de protéine de poisson spécifique, permettant de pallier les inconvénients de l'art antérieur, sans avoir besoin de recourir à un traitement à base d'antidépresseurs.

Exposé de l'invention

- [0014] La présente invention concerne ainsi une nouvelle composition comprenant :
- un hydrolysate d'alpha-s1-caséine,
 - un hydrolysate de protéine de poisson, la répartition peptidique de l'hydrolysate de

protéine de poisson étant :

- au moins 2 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate, de peptides de poids moléculaire strictement supérieur à 10 kDa,
- de 25 à 80 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate, de peptides de poids moléculaire strictement supérieur à 1,5 kDa et inférieur ou égal à 10 kDa,
- de 15 à 70 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate, de peptides de poids moléculaire strictement inférieur à 1,5 kDa.

- [0015] En particulier, la composition selon l'invention peut se présenter sous la forme d'une composition orale solide ou liquide, de préférence solide, poudreuse ou non poudreuse. La composition selon l'invention, peut ainsi se présenter sous forme solide ou liquide, de préférence sous la forme d'une friandise, d'un snack, d'une bouchée, d'une poudre, d'un comprimé ou d'une gélule contenant de la poudre ou des granulés.
- [0016] Il est du mérite de la demanderesse d'avoir mis au point une composition comprenant un hydrolysate d'alpha-s1-caséine et un hydrolysate de protéine de poisson tel que décrit ci-dessus permettant de prévenir, réguler et/ou traiter, chez l'animal, de préférence domestique (tel que le chien, le chat et/ou d'autres animaux de compagnie) des troubles (anxieux) tels que l'inconfort et la détresse émotionnelle, notamment en réponse à des facteurs stressants et/ou au moins un trouble du comportement, tel qu'un ou plusieurs comportements indésirables lié(s) à la séparation avec son propriétaire.
- [0017] D'une façon surprenante, la nouvelle combinaison selon l'invention permet d'augmenter significativement la durée d'action (grâce à l'association de l'action métabotrope et ionotrope) ainsi que le taux de répondeur. Notamment, l'action combinée sur les récepteurs GABA A et B a un effet synergique sur la durée d'action.
- [0018] Avantagusement, la composition selon l'invention est stable, en particulier l'alpha-s1-caséine hydrolysée et l'hydrolysate de protéine de poisson qui sont stables pendant une période d'au moins 6 mois, de préférence d'au moins 9 mois ou d'au moins 12 mois, et de manière encore plus préférée d'au moins 18 mois.
- [0019] Ainsi un premier objet de l'invention est une nouvelle composition comprenant :
- un hydrolysate d'alpha-s1-caséine,
 - un hydrolysate de protéine de poisson, la répartition peptidique de l'hydrolysate de protéine de poisson étant :
- au moins 2 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate, de peptides de poids moléculaire strictement supérieur à 10 kDa,
 - de 25 à 80 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate, de peptides de poids moléculaire strictement supérieur à 1,5 kDa et inférieur ou égal à 10 kDa,
 - de 15 à 70 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate,

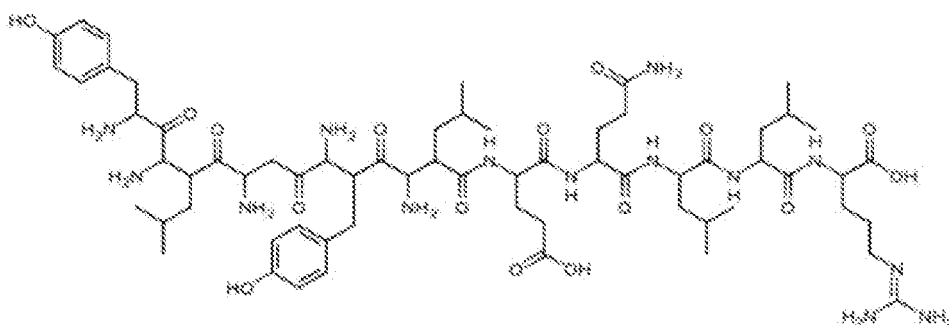
de peptides de poids moléculaire strictement inférieur à 1,5 kDa.

Définitions

[0020] On entend par « alpha-s1-caséine », une protéine de lait constituée de 199 résidus d'acides aminés. Son hydrolyse trypsique libère l'alpha-casozépine, peptide bioactif aux propriétés relaxantes, anxiolytiques, agissant comme les benzodiazépines. L'alpha-s1-caséine hydrolysée est aussi appelée hydrolysats trypsiques de caséine alpha-s1 (ou hydrolysats d'alpha-s1-caséine).

[0021] L'alpha-s1-caséine hydrolysée contient notamment l'alpha-casozépine de formule 1 suivante :

[0022] [Chem.1]



[0023] Formule 1

[0024] Avantageusement, l'alpha-s1-caséine hydrolysée est issue du lait. Il s'agit en particulier d'un hydrolysate trypsique de protéine de lait ou hydrolysate trypsique d'alpha-s1-caséine. Elle est titrée en α -casozépine, marqueur de l'activité du produit, mais qui n'en est pas responsable à 100% (les autres peptides présents dans l'hydrolysate ont également une activité).

[0025] Avantageusement, dans la composition selon l'invention, la concentration en hydrolysate d'alpha-s1-caséine est comprise dans un intervalle allant de 1 % à 70 % en masse, de préférence de 1 à 60%, de manière préférée de 10 % à 50 % ou bien encore de 15 à 50%, par rapport à la masse totale de la composition.

[0026] Avantageusement, l'hydrolysate d'alpha-s1-caséine peut être un hydrolysate de protéine de lait.

[0027] On entend par « hydrolysate de protéine de poisson », un peptide marin purifié obtenu par hydrolyse enzymatique et dont la répartition peptidique est :

o au moins 2 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysât, de peptides de poids moléculaire strictement supérieur à 10 kDa,

o de 25 à 80 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate, de peptides de poids moléculaire strictement supérieur à 1,5 kDa et inférieur ou égal à 10 kDa,

o de 15 à 70 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysat, de

peptides de poids moléculaire strictement inférieur à 1,5 kDa.

- [0028] Avantageusement, l'hydrolysate de protéine de poisson peut être obtenu à partir de poisson ne possédant pas plus de 1% de lipide. Les poissons sont de préférence de la famille des gadidés (Gadidae) ou à la famille des pleuronectidés (Pleuronectidae). Il peut ainsi s'agir de poissons maigres (également appelé poissons blancs) des mers de l'atlantique nord préférentiellement choisis parmi les gadidés et/ou les pleuronectidés. De préférence, l'hydrolysate de protéine de poisson peut être obtenu à partir de cabillaud (*Gadus morhua*), de lieu noir (*Pollachius virens*), d'églefin (*Melanogrammus aeglefinus*) et/ou de plie (*Pleuronectes platessa*).
- [0029] Avantageusement, l'hydrolysate de protéine de poisson peut comprendre au moins 80 % de protéines par rapport à la masse totale de l'hydrolysate. L'hydrolysate de protéine de poisson peut comprendre des lipides et des minéraux (cendres). Par exemple, l'hydrolysate de protéine de poisson peut avoir une répartition en pourcentage massique protéines/humidité/cendres, respective de >80/<5/<15. Les lipides représentent généralement moins de 0,5 % de la masse de l'hydrolysate.
- [0030] Avantageusement, dans la composition selon l'invention, la concentration en hydrolysate de protéine de poisson dans la composition est comprise dans un intervalle allant de 5% à 20% en masse par rapport à la masse totale de la composition, de préférence de 10% à 15%.
- [0031] On définit un ratio massique hydrolysate d'alpha-s1-caséine / hydrolysate de protéine de poisson. Ledit ratio massique peut être compris dans un intervalle allant de 3/1 à 2/1, et est de préférence égal à 2,5/1.
- [0032] Avantageusement, la composition selon l'invention peut comprendre en outre un ou plusieurs excipients (ou additifs). De préférence, les excipients (ou additifs) sont choisis parmi les agents de textures, les agents de texture, les agents de charge (ou diluants), les huiles, les agents chélatants, les colorants, les conservateurs, les anti-oxydants, les arômes, et leurs mélanges.
- [0033] On entend par « agent de texture », un additif ou ingrédient qui améliore la présentation et la tenue d'une composition pour la rendre plus attractive. Un agent de texture donne à la composition de la consistance tout en assurant la stabilité de l'ensemble. Il peut être hydrophile ou hydrophobe. L'hydrophobie est la propriété des groupements chimiques qui ont de la répulsion pour l'eau. Ce sont des groupements apolaires qui ne forment pas de ponts hydrogène avec l'eau. Inversement, l'hydrophilie caractérise des groupements chimiques qui ont de l'affinité avec l'eau. Ce sont des groupements ionisés (polaires) pouvant former des liaisons hydrogènes avec l'eau. Les propriétés hydrophiles ou hydrophobes des molécules jouent un rôle important dans les phénomènes d'auto-assemblage en milieux liquides. Les molécules amphiphiles possèdent à la fois un groupement hydrophobe et un groupement hydrophile. Les

composés hydrophiles sont solubles dans l'eau mais pas dans les corps gras. Inversement les composés hydrophobes sont solubles dans les corps gras et insolubles dans l'eau. On les nomme parfois lipophiles.

- [0034] Avantageusement, dans la composition selon l'invention, la concentration en agent de texture est comprise entre 1 % et 10 % en masse, de préférence 1 % à 5 % en masse, par rapport à la masse totale de la composition.
- [0035] Avantageusement, l'agent de texture peut être choisi dans le groupe comprenant les dérivés de glycérol, par exemple la glycérine, les polyols, par exemple le xylitol, le sorbitol, le polyéthylène glycol, le propylène glycol ou le polypropylène glycol, les alcools, par exemple l'alcool cétylique, les esters glycérol d'acide gras, par exemple le glycérol monostéarate et les glycérides acétylés, le diacetyl mono glycéride, les esters acétiques des monoglycérides et diglycérides, les tensioactifs lipidiques, par exemple les esters de sorbitane, le glycérol monooléate, ou les lipides, par exemple la linoléine, le stéarate de magnésium et leurs mélanges. De préférence, l'agent de texture est le stéarate de magnésium.
- [0036] On entend par « agent de charge » ou « diluant », un additif ou ingrédient qui accroît le volume d'une composition. Un agent de charge sert à charger la préparation alimentaire, c'est-à-dire, à lui donner du volume.
- [0037] Avantageusement, dans la composition selon l'invention, la concentration en agent de charge (ou diluant) est comprise entre 5 % et 80 % en masse, de préférence 25 % à 75 % en masse, par rapport à la masse totale de la composition.
- [0038] Avantageusement, l'agent de charge (ou diluant) peut être choisi dans le groupe comprenant le lactose, la maltodextrine, les dérivés de l'amidon, par exemple l'amidon prégélatinisé ou les farines (farines de seigle, d'avoine), les dérivés cellulosiques, par exemple la fibre de cellulose ou la cellulose microcristalline, le sorbitol, le mannitol, le lactate de sodium, les cires et le maltitol et leurs mélanges. De préférence, le au moins un agent de charge ou diluant est choisi parmi la maltodextrine, le lactose, le mannitol, l'amidon prégélatinisé, la farine de seigle, la fibre de cellulose, la cellulose microcristalline et leurs mélanges, et de manière préférée parmi la maltodextrine, le lactose, le mannitol, la cellulose microcristalline et leurs mélanges.
- [0039] On entend par « huile végétale », un corps gras extrait d'une plante oléagineuse, c'est-à-dire une plante dont les graines, noix ou fruits contiennent des lipides.
- [0040] On entend par « huile de synthèse », une huile obtenue par synthèse chimique (par exemple par un procédé de polymérisation, d'estérification ou d'alkylation) de composants tels que des oléfines, des composés aromatiques, des alcools, ou des acides.
- [0041] On entend par « huile minérale », une huile extraite du pétrole brut par raffinage (ex : la paraffine alimentaire).

- [0042] Avantageusement, dans la composition selon l'invention, la concentration en huile est comprise entre 1 % et 20 % en masse, de préférence 3 % à 7 % en masse, par rapport à la masse totale de la composition.
- [0043] Avantageusement, l'huile peut être choisie parmi une huile végétale, synthétique ou minérale.
- [0044] Avantageusement, l'huile peut être choisie dans le groupe comprenant l'huile de ricin, de soja, de colza, d'arachide, de coco, d'avocat, de bourrache, de cameline, de carthame, de chanvre, de germe de blé, de jojoba, de lin, de macadamia, de neem, de nigelle, de noisette, de noix, d'olive, d'onagre, de pépins de courge, de pépins de raisin, de périlla, de sésame et de tournesol et leurs mélanges. De préférence, l'huile est choisie dans le groupe constitué de l'huile de soja, de colza, de tournesol ou d'olive.
- [0045] On entend par « arôme synthétique, semi-synthétique ou d'origine naturelle végétale », tout produit ou substance destiné(e) à être ajouté(e) à des denrées alimentaires pour leur donner une odeur, un goût, ou une odeur et un goût ((CE) n°1334/2008 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes). Les arômes ne possèdent aucune qualité nutritive, mais jouent cependant un rôle essentiel. Les arômes de synthèse sont produits, par voie synthétique, à partir de produits chimiques. Leur structure chimique et leurs propriétés physico-chimiques sont identiques à celles des arômes que l'on retrouve dans la nature. Les arômes n'existant pas dans la nature peuvent être une modification chimique d'un arôme naturel (ajout d'un groupement chimique, remplacement d'un atome par un autre : ce qui améliore les propriétés). On classe les arômes de synthèse en 3 catégories (arômes artificiels, arômes de transformation et arômes de fumée). Un arôme naturel végétal est, quant à lui, obtenu à partir de matière première végétale mais aussi grâce à des moyens physico-chimiques (à partir d'huiles essentielles par exemple). Un arôme naturel provenant d'une source aromatique doit contenir au moins 90% de cette source aromatique et 10% de produits naturels. Le produit fini donne donc un arôme entièrement naturel. Ce terme désigne le fait qu'il s'agisse d'une substance biologique mais qui a, cependant, subi un nombre limité de transformations (distillation, torréfaction, extraction à froid, fermentation, réactions enzymatiques, enfleurage).
- [0046] Avantageusement, dans la composition selon l'invention, la concentration en arôme synthétique, semi-synthétique ou d'origine naturelle végétale, est comprise entre 5 % à 40 % en masse, de préférence de 10 % à 30 % en masse, par rapport à la masse totale de la composition.
- [0047] Avantageusement, l'arôme synthétique, semi-synthétique ou d'origine naturelle végétale, ne comprenant pas d'acides aminés ou de protéines d'origine animale peut être choisi dans le groupe comprenant les levures, les arômes synthétiques comme par exemple l'arôme lard, bœuf, poulet, viande, veau ou foie de dinde, foie de poulet, foie

de bœuf, seul ou en association.

- [0048] On entend par « antioxydant », une substance qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques présente dans la composition.
- [0049] Avantageusement, dans la composition selon l'invention, la concentration en antioxydant est comprise entre 0,1 % et 5 % en masse, de préférence de 0,2 % à 1 % en masse, par rapport à la masse totale de la composition.
- [0050] Avantageusement, l'antioxydant peut être choisi dans le groupe comprenant la vitamine C, l'ascorbate de sodium, l'ascorbate de calcium, l'ascorbate de potassium, le palmitate d'ascorbyle, le stéarate d'ascorbyle, la vitamine E et ses dérivés tels que l'alpha tocophérol, le D-alpha-tocophérol, le DL-alpha-tocophérol, le gamma tocophérol et le delta tocophérol, le lactate de sodium, le lactate de potassium, le lactate de calcium, l'éthylène-diamine-tétra-acétate disodique, l'oxystéarine, l'acide thiodipropionique, le gallate de propyle, le gallate d'octyle, le gallate de dodécyle, le gallate d'éthyle, la résine de gaïac, l'acide érythorbique, l'érythorbate de sodium, l'érythorbate de potassium, l'érythorbate de calcium, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène, l'éthoxyquine, l'orthophosphate de sodium, l'orthophosphate monosodique, l'orthophosphate disodique, l'orthophosphate trisodique, l'orthophosphate de potassium, l'orthophosphate monopotassique, l'orthophosphate dipotassique, l'orthophosphate tripotassique, le calcium-dinatrium-EDTA, le chlorure d'étain, l'hexylrésorcinol, l'anoxomère, le thiodipropionate de dilauryle, le thiodipropionate de distéaryle, le thiosulfate de sodium, le disulfite de sodium ou de potassium, le glucose oxydase, et leurs mélanges. De préférence, l'antioxydant est choisi dans le groupe constitué du tocophérol et ses dérivés (alpha tocophérol, D-alpha-tocophérol, DL-alpha-tocophérol, gamma tocophérol ou delta tocophérol), du butylhydroxytoluène, du gallate de propyle et de l'ascorbate de sodium.
- [0051] On entend par « conservateur », une substance qui prolonge la durée de conservation des denrées alimentaires en les protégeant des altérations dues aux microorganismes et/ou qui les protègent contre la croissance de microorganismes pathogènes ((CE) n°1333/2008 relatif aux additifs alimentaires). On distingue des conservateurs organiques et des conservateurs inorganiques ou minéraux.
- [0052] Avantageusement, dans la composition selon l'invention, la concentration en conservateur, de préférence en conservateur antimicrobien, est comprise entre 0,05 % à 1 % en masse, de préférence 0,1 % à 0,5 % en masse, par rapport à la masse totale de la composition.
- [0053] Avantageusement, le conservateur peut être choisi dans le groupe comprenant l'acide acétique, le diacétate de potassium, l'acétate de potassium, le diacétate de potassium, le diacétate de sodium hydrogène, l'acétate de sodium, le diacétate de sodium, l'acétate de calcium, le dioxyde de carbone, l'acide sorbique, le sorbate de sodium, le sorbate de

potassium, le sorbate de calcium, l'acide benzoïque, le benzoate de sodium, le benzoate de potassium, le benzoate de calcium, l'éthylparabène, l'éthylparabène sodique, le propylparabène, le méthylparabène, le méthylparabène sodique, le dioxyde de soufre, le sulfite de sodium, , le sulfite de potassium, le sulfite de calcium, le sulfite acide de calcium, le sulfite acide de potassium, la nisine, le pimaricine, l'hexaméthylène tétramine, le dicarbonate de diméthyle, le nitrite de potassium, le nitrite de sodium, le nitrate de potassium, l'acide déshydroacétique, le déshydroacétate de sodium, l'acide propionique, le propionate de sodium, le propionate de calcium, le propionate de potassium, l'acide borique, le borax, le propylparabène sodique, le para-hydroxybenzoate d'héptyle, l'arginate d'éthyle laurique, le citrate de lécithine, l'acide phytique et leurs mélanges. De préférence, le conservateur est un conservateur anti-microbien et est choisi dans le groupe constitué du sorbate de potassium et des dérivés de l'acide benzoïque.

- [0054] Avantageusement, la composition selon l'invention peut comprendre en outre au moins un colorant.
- [0055] Avantageusement, dans la composition selon l'invention, la concentration en colorant est comprise entre 0,1 % à 5 % en masse, par rapport à la masse totale de la composition.
- [0056] Avantageusement, le colorant peut être choisi dans le groupe des colorants alimentaires. De préférence, le colorant est un colorant caramel.
- [0057] Avantageusement, la composition selon l'invention peut comprendre en outre au moins un agent chélatant ou tout autre excipient pouvant impacter la texture et la stabilité de la composition.
- [0058] Selon une variante de l'invention, la composition selon l'invention comprend :
 - de 1 % à 60 % en masse, de préférence 10 à 50 %, d'un hydrolysat d'alpha-s1-caséine,
 - de 1 % à 30 % en masse, de préférence 5 à 20 %, d'hydrolysat de protéine de poisson tel que défini ci-dessus,
 - de 10 % à 80 % en masse d'au moins un agent de charge, de préférence choisi parmi le lactose, la cellulose microcristalline, la maltodextrine et le mannitol,
 - de 1 % à 10 % en masse d'au moins un agent de texture, de préférence le stéarate de magnésium,
 la somme des quantités en pourcentage (%) étant égale à 100 %.
- [0059] Avantageusement, la composition selon l'invention, peut être sous forme solide ou liquide, de préférence solide, sous forme de poudre, granulés, de comprimés ou de gélules comprenant de la poudre ou des granulés.
- [0060] Avantageusement, sous forme solide, la composition selon l'invention peut comprendre de l'eau, de préférence moins de 10% d'eau, voire moins de 5%, par

rapport à la masse totale de la composition.

- [0061] Avantageusement, sous forme liquide, l'invention peut comprendre de l'eau, de préférence au moins de 50% d'eau, voire plus de 80%, par rapport à la masse totale de la composition.
- [0062] L'invention se rapporte également à une gélule comprenant une composition selon l'invention, de préférence sous forme de poudre ou de granulés.
- [0063] L'invention concerne également un procédé ou une méthode de préparation de la composition selon l'invention.
- [0064] Avantageusement, le procédé ou la méthode de fabrication d'une composition solide selon l'invention comprend les étapes :
 - a) Mélange dans un mélangeur à pâle ou à rubans ou dans un mélangeur par re-tournement de l'alpha-s1-caséine hydrolysée, de l'hydrolysate de protéine de poisson, et d'éventuels excipients (e.g. agent de charge), jusqu'à obtention d'une poudre homogène,
 - b) Ajout des éventuels agents de texture et mélange, à température ambiante, jusqu'à obtention d'une poudre homogène,
 - c) Extrusion de la poudre homogène obtenue à l'étape b) et obtention de snacks, bouchées ou friandises,
 - d) Compression de la poudre homogène obtenue à l'étape b) et obtention de comprimé ou
 - e) Mise en gélule de la poudre homogène obtenus à l'étape b).
- [0065] Les étapes c), d) et e) sont des étapes alternatives, et ne sont pas mises en œuvre dans un même procédé. Le procédé peut ainsi être mis en œuvre selon la succession d'étapes ordonnées a-b-c, a-b-d ou a-b-e.
- [0066] Avantageusement, l'étape a) est réalisée à température ambiante, c'est-à-dire une température comprise dans un intervalle allant de 15 à 25 °C. De préférence l'étape b), est réalisée dans des conditions de température identique.
- [0067] Les étapes b) et c) peuvent être mises en œuvre dans un mélangeur équipé de pâles de type hélice défloculeuse ou hélice marine, pour l'extrusion.
- [0068] La composition selon l'invention est destinée à être administrée oralement.
- [0069] L'invention porte également sur un complément alimentaire comprenant une composition selon l'invention. Le complément alimentaire peut être choisi parmi les compléments alimentaires vétérinaires, sous la forme d'une friandise, d'un snack, d'une bouchée, d'une poudre, d'un comprimé ou d'une gélule contenant de la poudre ou des granules, pour animaux domestiques, par exemple les chiens et/ou les chats.
- [0070] L'invention comprend aussi une utilisation d'une combinaison d'hydrolysate d'alpha-s1-caséine et d'hydrolysate de protéine de poisson dans un complément alimentaire, solide ou liquide, de préférence solide. L'hydrolysate d'alpha-s1-caséine et

l'hydrolysate de protéine de poisson sont tels que définis ci-dessus. De préférence, le ratio massique hydrolysate d'alpha-s1-caséine / hydrolysate de protéine de poisson est compris dans un intervalle allant de 3/1 à 2/1, et est de préférence égal à 2,5/1.

- [0071] Avantageusement, dans l'utilisation selon l'invention, le complément alimentaire comprend au moins excipient (ou additif) choisi parmi les agents de textures, les agents de charge (ou diluants), les huiles, les agents chélatants, les colorants, les conservateurs, les antioxydants, les arômes, et leurs mélanges.
- [0072] Avantageusement, le complément alimentaire, solide ou liquide, est une friandise, un snack ou une bouchée pour animaux, de préférence domestiques, de manière encore plus préférée pour le chat ou le chien.
- [0073] L'invention concerne également une composition selon l'invention destinée à être administrée oralement chez l'animal, de préférence domestique, en particulier chez le chat ou le chien.
- [0074] Ainsi, l'invention concerne encore une composition selon l'invention pour son utilisation pour aider l'animal, de préférence domestique, en particulier le chien ou le chat, à surmonter les situations générant du stress et à retrouver un comportement équilibré, pour son utilisation dans la gestion et/ou la prévention des troubles anxieux chez l'animal, de préférence domestique, en particulier le chien ou le chat.
- [0075] L'invention concerne en outre une utilisation d'une composition selon l'invention pour prévenir ou atténuer les troubles anxieux chez l'animal, de préférence chez le chat ou le chien.
- [0076] D'autres avantages pourront encore apparaître à l'homme du métier à la lecture des exemples ci-dessous, illustrés par les figures annexées, donnés à titre illustratif et non limitatif.

EXEMPLES

- [0077] **EXEMPLE 1 :** Procédés de fabrication de compositions selon l'invention
- [0078] Les compositions en exemple sont réalisées à partir des composés suivants :
- Alpha-s1-caséine hydrolysée (Lactium®),
 - Hydrolysate de protéine de poisson,
 - Stearate de Magnesium,
 - Lactose,
 - Maltodextrine,
 - Cellulose microcristalline, et
 - Mannitol.
- [0079] Le tableau 1 suivant donne la composition de la partie protéique de l'hydrolysate de protéine de poisson :

[0080] [Tableaux1]

Longueur d'onde	>10 000 Da (%)	1500 < > 10 000Da	<1500 Da (%)
280nm	5,8	27,4	66,7
	9,2	28,6	62,3
	6,7	29,3	63,9
214 nm	6	74,1	19,8
	5,7	73,3	20,3
	4,2	75,6	20,1

[0081] Tableau 1 : Répartition peptidique de l'hydrolysate de protéine de poisson

[0082] Cette répartition a été mesurée selon la méthode d'analyse LC-SEC UV chromatographie d'exclusion stérique). Une colonne 200A 15*7,8mm*1,7µm a été utilisée. La séparation a été réalisée au cours d'une méthode LC isocratique de 20 min à 0,850 µl/min d'un tampon constitué de 0,05 Phosphate de sodium et 0,075 Chlorure de sodium à pH = 7,2.

[0083] L'hydrolysate de protéine de poisson est issu d'un mélange de cabillaud (*Gadus morhua*), de lieu noir (*Pollachius virens*), d'églefin (*Melanogrammus aeglefinus*) et/ou de plie (*Pleuronectes platessa*).

[0084] L'hydrolysate de protéine de poisson a une répartition en pourcentage massique protéines/humidité/cendres respective de >80 /<5/>15. Les lipides représentent moins de 0,5 % de la masse de l'hydrolysate.

[0085] Les teneurs respectives en protéines, humidité et cendres sont mesurées respectivement selon les normes NF V 04-407, NF V 04-401 et NF V 04-404.

Préparation du mélange de poudres :

[0086] a) Dans un mélangeur par retournement, sont ajoutés successivement le ou les agent(s) de charge (ex : lactose, cellulose, maltodextrine, mannitol), l'alpha-s1 - caséine hydrolysée, l'hydrolysate de protéine de poisson, à température ambiante, puis mélangés.

[0087] Le mélange de poudres obtenu est homogène et sans agglomérats.

Lubrification du mélange de poudre :

[0088] b) Dans un récipient adapté, le mélange de poudre précédemment obtenu et l'agent de texture (i.e. stéarate de magnésium) sont mélangés, à température ambiante, à l'aide d'un mélangeur par retournement.

[0089] L'agitation est maintenue jusqu'à l'obtention d'une poudre homogène.

Mise en gélule

[0090] Le mélange homogène obtenue est introduit dans une géluleuse pour être conditionné en gélule de dosage de 75, 225 ou 450mg de Lactium®.

[0091] On obtient la composition **1** :

[0092] [Tableaux2]

Composition 1	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	39,2
Hydrolysate de protéine de poisson	15,68
Maltodextrine	40,12
Stearate de magnésium	5

[0093] Tableau 2 : composition 1

[0094] **EXEMPLE 2** : Compositions selon l'invention

[0095] Les compositions **2** à **11** ont été préparées selon le procédé de l'exemple 1 :

[0096] [Tableaux3]

Composition 2	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	37,42
Hydrolysate de protéine de poisson	14,97
Cellulose microcristalline	42,62
Stearate de magnésium	4,99
Composition 3	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	29,68
Hydrolysate de protéine de poisson	11,87
Maltodextrine	54,5
Stearate de magnésium	3,96
Composition 4	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	29,1
Hydrolysate de protéine de poisson	11,64
Mannitol	55,39
Stearate de magnésium	3,88
Composition 5	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	12,5
Hydrolysate de protéine de poisson	6,25
Lactose	79,25
Stearate de magnésium	2
Composition 6	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	20
Hydrolysate de protéine de poisson	10
Mannitol	67,5
Stearate de magnésium	2,5
Composition 7	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	44,6
Hydrolysate de protéine de poisson	17,84
Maltodextrine	32,56
Stearate de magnésium	5

Composition 8	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	67,5
Hydrolysate de protéine de poisson	22,5
Cellulose microcristalline	7
Stearate de magnésium	3
Composition 9	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	14,7
Hydrolysate de protéine de poisson	5,88
Maltodextrine	74,42
Stearate de magnésium	5
Composition 10	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	27,3
Hydrolysate de protéine de poisson	9,1
Lactose	62,1
Stearate de magnésium	1,5
Composition 11	Formule Centésimale (% massique)
Lactium®	25,61
Hydrolysate de protéine de poisson	10,25
Lactose	60,72
Stearate de magnésium	3,42

[0097] Tableau 3 : composition 2 à 11

[0098] **EXEMPLE 3 : Evaluation des troubles liés à la séparation chez le chat**

[0099] Un test d'évaluation des troubles liés à la séparation avec le propriétaire de l'animal a été conduits chez 100 chats de poids et de races différents. Chaque chat s'est vu administrer une fois par jour deux gélules de composition 9 comprenant chacune 75mg de Lactium® pendant 30 jours (de J1 à J30).

[0100] L'expérimentation et plus particulièrement la caractérisation des troubles mesurés sont réalisés en s'inspirant de Radosta [5].

[0101] Lesdits troubles du comportement liés à la séparation de l'animal avec ses propriétaires évalués sont les suivants :

- Miaulements constants ;
- Léchages excessifs ;
- Grattage et destruction ;

- Urination à des endroits inappropriées ;
- Marquage d'urine ;
- Défécation.

[0102] L'étude s'est déroulée en deux phases :

[0103] **Phase 1** (à J0) : évaluation de la fréquence d'apparition des troubles liés à la séparation chez l'animal pendant 24H par le propriétaire selon l'un des critères suivants :

- Non affecté (N),
- De temps en temps (D),
- Souvent (S),
- Tout le temps (T).

[0104] **Phase 2** (à J15 et J30) : mesure de l'amélioration des troubles chez l'animal pendant 24H selon que le propriétaire observe :

- Aucune amélioration (-),
- Une amélioration moyenne (+),
- Une bonne amélioration (++),
- Une excellente amélioration (+++).

[0105] Les résultats obtenus en phase 1 sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous :

[0106] [Tableaux4]

N = 100	Miaulements constants	Grattage et destruction	Miction à des endroits inappropriés	Marquage d'urine	Défécation	Léchages excessifs
N	24%	49%	58%	69%	79%	47%
D	43%	23%	18%	12%	15%	19%
S	24%	15%	17%	13%	2%	23%
T	9%	13%	7%	6%	4%	11%

[0107] Tableau 4 : Résultats de l'évaluation des troubles liés à la séparation chez le chat (t = J0).

[0108] Les résultats obtenus en phase 2 sont présentés dans les tableaux 5 et 6 ci-dessous :

[0109] [Tableaux5]

N = 100	Miaulements constants (% d'ind.)	Griffage et destruction (% d'ind.)	Miction à des endroits inappropriés (% d'ind.)	Marquage urinaire (% d'ind.)	Défécation (% d'ind.)	Léchages excessifs (% d'ind.)
-	13	10	9	0	0	13
+	44	52	23	20	20	42
++	38	29	46	55	40	32
+++	4	10	23	25	40	13

[0110] Tableau 5 : Pourcentage d'individus par comportement observé à t = J15 pendant 24H.

[0111] [Tableaux6]

N = 100	Miaulements constants (% d'ind.)	Griffage et destruction (% d'ind.)	Miction à des endroits inappropriés (% d'ind.)	Marquage urinaire (% d'ind.)	Défécation (% d'ind.)	Léchages excessifs (% d'ind.)
-	5	11	3	14	0	7
+	45	36	27	19	27	33
++	34	36	47	48	40	41
+++	16	18	23	19	33	19

[0112] Tableau 6 : Pourcentage d'individus par comportement observé à t = J30 pendant 24H.

[0113] Pour en moyenne 90% des chats, une amélioration des troubles fut observée.

[0114] De plus, on observe une augmentation de cette amélioration à J30 par rapport à J15. Par exemple, pour le trouble du miaulement constant, on observe 95% d'amélioration à J30 contre 87% à J15.

[0115] Ainsi, la composition 9 permet une amélioration des troubles liés à la séparation du chat avec son propriétaire à J15 et J30. De manière surprenante, on note une augmentation de l'amélioration des troubles à mesure que le délai de traitement augmente. Aucun effet négatif sur le comportement n'a été constaté.

[0116] **EXEMPLE 4 : Evaluation des troubles liés à la séparation chez le chien**

[0117] Un test d'évaluation des troubles liés à la séparation avec le propriétaire de l'animal a été conduits chez 300 chiens de poids et de races différents. Chaque chien s'est vu administrer une fois par jour :

- deux gélules de composition 9 comprenant chacune 75mg de Lactium® pour les chiens de poids entre 5 et 10 kg,

- une gélule de composition 1 comprenant chacune 225mg Lactium® pour les chiens de 10 à 15kg,

une gélule de composition 7 comprenant chacune 450mg de Lactium ® pour les chiens de poids de 15 à 30kg et deux gélules pour les chiens 30 à 60 kg, pendant 30 jours (de J1 à J30).

[0118] L'expérimentation et plus particulièrement la caractérisation des troubles mesurés sont réalisés en s'inspirant de Radosta [5].

[0119] Lesdits troubles du comportement liés à la séparation de l'animal évalués sont les suivants :

- Suivi constant du propriétaire par l'animal,
- Comportements anxieux lors du départ du propriétaire,
- Destruction,
- Urine / défécation,
- Accueil excessif,
- Aboiements/gémissements.

L'étude s'est déroulée en deux phases :

[0120] **Phase 1** (à J0) : évaluation de la fréquence d'apparition des troubles liés à la séparation chez l'animal avec son propriétaire pendant 24H selon les critères suivants :

- Non affecté (N),
- De temps en temps (D),
- Souvent (S),
- Tout le temps (T).

[0121] **Phase 2** (à J15 et J30) : mesure de l'amélioration des troubles chez l'animal pendant 24H par le propriétaire selon qu'il observe :

- Aucune amélioration (-),
- Une amélioration moyenne (+),
- Une bonne amélioration (++),
- Une excellente amélioration (+++).

[0122] Les résultats obtenus en phase 1 sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous :

[0123] [Tableaux7]

N = 300	Suivi du propriétaire	Comportement s anxieux lors du départ du propriétaire	Destruction	Miction / défécation	Accueil excessif	Aboiements/ gémissements
N	1%	2,60%	48,30%	55,70%	4,30%	14,30%
D	10%	12,70%	27,30%	22,30%	16,40%	33,30%
S	36%	30,70%	14,70%	13%	29%	26,70%
T	52%	54%	9,70%	9%	50,30%	24,30%

[0124] Tableau 7 Pourcentage d'individus par comportement observé à t = J0 pendant 24H.

[0125] Les résultats obtenus en phase 2 sont présentés dans les tableaux 8 et 9 ci-dessous :

[0126] [Tableaux8]

N = 300	Suivi du propriétaire (% d'ind.)	Comportement s anxieux lors du départ du propriétaire (% d'ind.)	Destruction (% d'ind.)	Miction / défécation (% d'ind.)	Accueil excessif (% d'ind.)	Aboiements/ gémissements (% d'ind.)
-	23	17	17	28	27	20
+	41	44	36	21	34	45
++	31	34	31	32	32	28
+++	5	5	16	19	7	8

[0127] Tableau 8 : Pourcentage d'individus par comportement observé à t = J15 pendant 24H.

[0128] [Tableaux9]

N = 300	Suivi du propriétaire (% d'ind.)	Comportements anxieux lors du départ du propriétaire (% d'ind.)	Destruction (% d'ind.)	Miction / défécation (% d'ind.)	Accueil excessif (% d'ind.)	Aboiments/gémissements (% d'ind.)
-	18	13	8	19	24	21
+	32	39	27	32	34	36
++	38	33	48	28	32	32
+++	12	15	16	21	10	11

[0129] Tableau 9 : Pourcentage d'individus par comportement observé à t = J30 pendant 24H.

[0130] Pour en moyenne 80% des chiens, une amélioration des troubles fût observée.

[0131] De plus, on observe une augmentation de cette amélioration à J30 par rapport à J15. Par exemple, pour le trouble de destruction, il y a 92% d'amélioration à J30 contre 83% à J15. Pour le trouble de l'urine/défécation, on observe une évolution à J30 de 81% d'amélioration des troubles contre 72% pour J15.

[0132] Ainsi, l'association hydrolysate d'alpha-s1-caséine/ hydrolysate de protéine de poisson présente une amélioration des troubles liés à la séparation de l'animal avec son propriétaire à J15 et J30. On note de plus une augmentation de l'amélioration des troubles à mesure que la durée de traitement augmente. Aucun effet négatif sur le comportement n'a été constaté.

REFERENCES

- [0133] 1. Lanoir D, Canini F, Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Demagny B et al. Long term effects of a bovine milk alpha-S1 casein hydrolysate on healthy low and high stress responders. 2002, *Stress*, Vol **5** (suppl.), page 124
- [0134] 2. Landsberg G.M, Hunthausen W.L, et Ackerman L.J. Behavior problems of the dog and cat. 2013, Third edition. Edinburgh: Saunders/Elsevier. ISBN 978-0-7020- 4335-2. SF433
- [0135] 3. Landsberg G.M, Melese P, Sherman B.L, Neilson J.C, Zimmerman A et Clarke T.P. Effectiveness of fluoxetine chewable tablets in the treatment of canine separation anxiety. 2008 January, *Journal of Veterinary Behavior*, Vol. 3, n° 1, pages 12-19.
- [0136] 4. Sherman B.L Separation anxiety in dogs. 2008 January, *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian -North American Edition*, 30 (1), pages 27–42.
- [0137] 5. Radosta L et Fagen A. Separation-Related Disorders and the Differences Between

Dogs and Cats. 2017, Today's Veterinary Practice, Vol 7, n° 3, pages 53-58

Revendications

- [Revendication 1] Composition comprenant :
- un hydrolysate d'alpha-s1-caséine,
 - un hydrolysate de protéine de poisson, la répartition peptidique de l'hydrolysate de protéine de poisson étant :
 - au moins 2 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate, de peptides de poids moléculaire strictement supérieur à 10 kDa,
 - de 25 à 80 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate, de peptides de poids moléculaire strictement supérieur à 1,5 kDa et inférieur ou égal à 10 kDa,
 - de 15 à 70 % en masse, par rapport à la masse totale de peptides de l'hydrolysate, de peptides de poids moléculaire strictement inférieur à 1,5 kDa.
- [Revendication 2] Composition selon la revendication 1, dans laquelle l'hydrolysate de protéine de poisson est obtenu à partir de cabillaud (*Gadus morhua*), de lieu noir (*Pollachius virens*), d'églefin (*Melanogrammus aeglefinus*) et/ou de plie (*Pleuronectes platessa*).
- [Revendication 3] Composition selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le ratio massique hydrolysate d'alpha-s1-caséine / hydrolysate de protéine de poisson est compris dans un intervalle allant de 3/1 à 2/1, de préférence égal à 2,5/1.
- [Revendication 4] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la concentration en hydrolysate d'alpha-s1-caséine est comprise dans un intervalle allant de 1% à 70%, de préférence de 1 à 60%, de manière préférée de 10 % à 50 % ou bien encore de 15 à 50%, par rapport à la masse totale de la composition.
- [Revendication 5] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'hydrolysate d'alpha-s1-caséine est un hydrolysate tryptique d'alpha-s1-caséine.
- [Revendication 6] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la concentration en hydrolysate de protéine de poisson est comprise dans un intervalle allant de 5% à 20% en masse par rapport à la masse totale de la composition, de préférence de 10% à 15%.
- [Revendication 7] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant en outre un excipient, de préférence choisis parmi les agents de textures, les agents de charge, les huiles, les agents chélatants, les

colorants, les conservateurs, les antioxydants, les arômes, et leurs mélanges.

- [Revendication 8] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agent de charge est choisi parmi le lactose, la malto-dextrine, l'amidon prégélatinisé, les farines, la fibre de cellulose, la cellulose microcristalline, le sorbitol, le mannitol, le lactate de sodium, les cires et le maltitol et leurs mélanges.
- [Revendication 9] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la concentration en agent de charge est comprise dans un intervalle allant de 10 % à 80 % en masse par rapport à la masse totale de la composition.
- [Revendication 10] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'agent de texture est choisi parmi la glycérine, le xylitol, le sorbitol, le polyéthylène glycol, le propylène glycol, le polypropylène glycol, l'alcool cétylique, le glycérol monostéarate, les glycérides acétylés, le diacetyl mono glycéride, les esters acétiques des mono-glycérides et diglycérides, les esters de sorbitane, le glycérol monooléate, la linoléine, le stéarate de magnésium et leurs mélanges.
- [Revendication 11] Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la concentration en agent de texture est comprise dans un intervalle allant de 1 % à 10 % en masse par rapport à la masse totale de la composition.
- [Revendication 12] Complément alimentaire comprenant une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, sous forme liquide ou solide, de préférence d'une friandise, d'un snack, d'une bouchée, d'une poudre, d'un comprimé ou d'une gélule contenant de la poudre ou des granulés.
- [Revendication 13] Utilisation d'une composition ou d'un complément alimentaire selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 pour prévenir ou atténuer les troubles anxieux chez l'animal, de préférence domestique, de manière préférée choisi parmi le chien et le chat, liés à la séparation avec son propriétaire.
- [Revendication 14] Utilisation d'une combinaison d'hydrolysat d'alpha-s1-caséine et d'hydrolysat de protéine de poisson tel que défini dans la revendication 1 dans un complément alimentaire pour animaux, de préférence domestiques, de manière préférée le chien ou le chat.