

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 109 298**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **20 03780**

⑤1 Int Cl⁸ : **A 61 K 31/353 (2019.12)**, A 61 K 36/896, 36/87,
A 61 P 25/28, 3/10, A 23 L 33/105, 33/12, 33/155, 33/16

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫② Date de dépôt : 15.04.20.

⑫③ Priorité :

⑫④ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 22.10.21 Bulletin 21/42.

⑫⑤ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑫⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : **ACTIV'INSIDE Société à responsabi-
lité limitée — FR.**

⑦② Inventeur(s) : GAUDOUT David, REY Stéphane,
LEMAIRE Benoît, POURTAU Line, POUCHIEU Camille
et DUBREUIL Séverine.

⑦③ Titulaire(s) : **ACTIV'INSIDE Société à responsabilité
limitée.**

⑦④ Mandataire(s) : **AQUINOV.**

⑤④ Composition pour améliorer les fonctions cognitives.

⑤⑦ L'invention concerne une composition comprenant un
mélange de catéchine et/ou épicatechine, de safranal et de
crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée. Une telle
composition peut être utilisée en tant que produit nutrition-
nel ou médicament et présente une action synergique pour
améliorer les fonctions cognitives et/ou les fonctions exéc-
tives chez l'Homme ou l'animal.

FR 3 109 298 - A1



Description

Titre de l'invention : Composition pour améliorer les fonctions cognitives

- [0001] L'invention concerne une composition comprenant un mélange de molécules en particulier un mélange de catéchine et/ou épicatechine, de safranal et de crocétine (aglycone et/ou glycosylée). Une telle composition peut être utilisée en tant que produit nutritionnel ou médicament et présente une action synergique pour améliorer les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives chez l'Homme ou l'animal.
- [0002] Il est connu que les troubles cognitifs et les démences, en particulier les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson affecte principalement les sujets âgés. De par l'évolution de la médecine et la qualité des soins apportée, la population âgée augmente. Il y a donc une forte prévalence de ces troubles liés à l'âge. Il est donc d'intérêt de développer des solutions pour prévenir ou minimiser le déclin cognitif lié à l'âge et retarder l'apparition des pathologies associées, en particulier pour prolonger l'autonomie de la population âgée et ainsi maintenir leur qualité de vie.
- [0003] Pour éviter ou retarder l'évolution vers la démence et donc maintenir un état cognitif stable et un bien-être chez les personnes âgées, il a été suggéré de maintenir une alimentation saine. La nutrition a été suggérée comme étant un facteur important pour prévenir l'altération des fonctions cognitives.
- [0004] A cette fin, il a été développé, des agents nutritionnels et compléments alimentaires. En particulier, la demande de brevet FR 1560263 décrit un mélange de molécules obtenu à partir de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium*, comprenant : au moins 1% de catéchine et/ou épicatechine, et au moins 5 ppm d'acide férulique. Un tel mélange est donc connu ainsi que ses effets sur les fonctions cognitives de l'être humain lors de prise chronique.
- [0005] Il est également connu que des régimes alimentaires particuliers permettent de prévenir ou minimiser le déclin cognitif lié à l'âge et retarder ainsi l'apparition des pathologies associées. Ainsi, le régime méditerranéen et ses dérivés tel que le régime MIND ou DASH semblent s'avérer bénéfiques dans la prévention du déclin cognitif au cours du vieillissement. Ce type de régime est riche en nutriments neuroprotecteurs tels que les flavonoïdes et autres polyphénols, caroténoïdes, acides gras oméga 3, certaines vitamines (folates, vitamine E en particulier) et certains minéraux ont fait l'objet de nombreuses recherches afin d'identifier leurs effets de façon individuelle.
- [0006] Les fruits et légumes riches en caroténoïdes, en particulier la lutéine, la zéaxanthine et leurs dérivés (crocétines aglycones et/ou glycosylées), sont également connus pour

leurs effets sur les fonctions cérébrales. La crocétine est une forme aglycone de la crocine qui est métabolisée en crocétine par l'organisme, soit après administration.

- [0007] Aussi, l'objectif de l'invention est de fournir une composition présentant une efficacité plus importante dans la lutte contre le déclin cognitif que les molécules spécifiques consommées individuellement ou les mélanges de molécules connus.
- [0008] A cet effet, l'invention vise une composition comprenant un mélange de molécules comprenant :
- au moins 0,15 % de catéchine et/ou épicatechine, le pourcentage étant donné en poids par rapport au poids total du mélange,
 - au moins 15 ppm (parties par million dans le mélange) de safranal en poids par rapport au poids total du mélange mesurée par méthode HPLC, et
 - au moins 80 ppm de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.
- [0009] Ainsi, la composition selon l'invention comprend des flavanols, en particulier des catéchines et/ou épicatechines, combinées à des molécules spécifiques de safran : le safranal et la crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.
- [0010] Les catéchines et épicatechine sont des composés de la famille des flavonoïdes, en particulier de la sous-classe des flavanols. Elles sont aussi connues sous le nom de catéchol et épicatechol et sont de puissants antioxydants qui aident notamment à prévenir les maladies inflammatoires et coronariennes mais également à maintenir ou augmenter les performances cognitives.
- [0011] Le safranal est un composé organique volatil isolé à partir du safran et notamment responsable de son arôme. Il peut être extrait de plusieurs plantes telles que *Crocus sativus*, *Centaurea sibthorpii*, *Centaurea consanguinea*, *Centaurea amanicola*, *Erodium cicutarium*, *Chinese green tea*, *Calycopteris floribunda*, *Crocus heuffelianus*, *Sambucus nigra*, *Gardenia jasminoides*, *Citrus limon*, *Cuminum cyminum L.*, *Achillea distans* mais est majoritairement extrait du *Crocus sativus*.
- [0012] Les crocétines sous forme aglycone et/ou glycosylées ont un rôle multifonctionnel sur la neuroprotection, en modulant notamment l'agrégation des peptides b-amyloïde et tau ralentissant le déclin cognitif et les troubles amnésiques (Finley JW, Gao S. A Perspective on *Crocus sativus* L. (Saffron) Constituent Crocin: A Potent Water-Soluble Antioxidant and Potential Therapy for Alzheimer's Disease. *J Agric Food Chem.* 2017 Feb 8;65(5):1005–20). Comme précédemment, il peut être extrait du *Crocus sativus* ou de *Gardenia jasminoides* et est notamment principalement responsable de la couleur du safran.
- [0013] Dans l'art antérieur, il a été suggéré des effets sur le déclin cognitif de ces molécules individuellement, et d'extraits comprenant certains mélanges particuliers de flavanols d'une part, et de safranal/crocétines aglycones et/ou glycosylées d'autre part, mais il n'a pas été décrit une telle composition.

- [0014] Or, de manière surprenante, la combinaison spécifique ainsi que la quantité des molécules présentes dans la présente composition présentent un effet synergique et par conséquent, un effet amélioré sur le déclin cognitif. Les inventeurs ont ainsi observé dans des essais sur plusieurs marqueurs du déclin cognitif ledit effet synergique en comparaison desdites molécules administrées isolément ou via les extraits de plantes existantes connues de l'art antérieur ou lors de la consommation de raisin, de bleuet ou de safran.
- [0015] L'invention concerne également une composition comprenant en outre, l'acide férulique. L'acide férulique est connu pour ses effets sur le système neuronal, en particulier pour protéger les cellules neuronales de la mort cellulaire induite par l'ischémie cérébrale (Cheng S.Y, et al. Ferulic acid provides neuroprotection against oxidative stress-related apoptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting ICAM-1 mRNA expression in rats. *Brain Res.* 2008;1209:136–150). De plus, son activité anti-oxydante a été testée dans la maladie d'Alzheimer (Sgarbossa A, et al. Ferulic Acid: A Hope for Alzheimer's Disease Therapy from Plants. *Nutrients.* 2015;7(7):5764–82.) et son administration à long terme semble protéger contre les déficits de mémoire et d'apprentissage (Yan J.Y. et al. Protection against β -amyloid peptide toxicity in vivo with long-term administration of ferulic acid. *Br J Pharmacol.* 2001;133:89–96.). Une telle composition présente un effet encore amélioré.
- [0016] L'effet de la composition est particulièrement augmenté et efficace lorsqu'elle comprend également :
- au moins 30 ppm de resvératrol, et/ou
 - au moins 5 ppm de quercétine et/ou glycosides de quercétine, et/ou
 - au moins 50 ppm d'anthocyanidines sous formes aglycones et glycosylées.
- [0017] Le resvératrol est particulièrement connu pour être présent dans le raisin. Toutefois, il peut également être issu d'autres sources végétales, en particulier à partir du *Polygonum cuspidatum* mais également par voie biotechnologique. Il possède de nombreuses activités bénéfiques pour l'Homme ou l'animal parmi lesquelles une amélioration de la mémoire de travail, de l'apprentissage, de la mémoire spatiale et de l'activité motrice spontanée (Abraham J, Johnson RW. Consuming a diet supplemented with resveratrol reduced infection-related neuroinflammation and deficits in working memory in aged mice. *Rejuvenation Res* [Internet]. 2010/01/01. 2009;12(6):445–53).
- [0018] La quercétine possède aussi une activité neuroprotectrice importante (Dajas F, et al. Neuroprotective actions of flavones and flavonols: mechanisms and relationship to flavonoid structural features. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2013;13(1):30–5) et on sait également que la consommation d'aliments riches en anthocyanidines (aglycones et/ou glycosylées) permet de prévenir les déficiences de mémoire et

d'améliorer les performances cognitives (Barros D, et al. Behavioral and genoprotective effects of Vaccinium berries intake in mice. Pharmacol Biochem Behav.2006;84(2):229–34).

[0019] Selon un mode de réalisation préféré, les molécules présentes dans la composition selon l'invention sont issues d'un mélange d'au moins un extrait de *Vitis vinifera*, au moins un extrait de *Vaccinium angustifolium* et au moins un extrait de *Crocus sativus*. Ainsi, l'invention vise aussi une composition comprenant un mélange d'au moins un extrait de *Vitis vinifera*, au moins un extrait de *Vaccinium angustifolium* et au moins un extrait de *Crocus sativus*.

[0020] L'invention se rapporte également à une composition pour son utilisation comme médicament ou produit nutritionnel, en particulier dans la prévention, atténuation ou traitement des troubles cognitifs.

[0021] Enfin, l'invention concerne également l'utilisation non thérapeutique de ladite composition chez l'Homme ou l'animal.

[0022] L'invention est à présent décrite en détail et en regard des figures.

Figures

[0023] [fig.1A] La figure 1A représente l'effet de la composition selon l'invention et de composition selon l'art antérieur sur l'activité de l'ACHé. Le panel A représente les absorbances normalisées (moyenne \pm SEM) au cours du temps et en fonction des différentes compositions testées.

[0024] [fig.1B] La figure 1B représente l'effet de la composition selon l'invention et de composition selon l'art antérieur sur l'activité de l'ACHé. Le panel B représente les absorbances normalisées (moyenne \pm SEM) à 40min en fonction des différentes compositions testées ainsi que leurs pourcentages d'inhibition respectifs par rapport au contrôle. n : nombre de réplicat. Valeur de p pour le mélange de polyphénols : <0.0001, Valeur de p pour le mélange de caroténoïdes : <0.0001, Valeur de p pour l'interaction : <0.0001.

[0025] [fig.2] La figure 2 représente l'effet de la composition selon l'invention et de composition selon l'art antérieur sur la survie des neurones corticaux suite à l'addition de glutamate dans la culture cellulaire. Les résultats (moyenne \pm SEM) sont exprimés en pourcentage de survie par rapport à la condition contrôle. n : nombre de réplicats *** p<0.05, ** p<0.01 versus glutamate.

[0026] **Définitions**

[0027] Par « au moins X% de catéchines et/ou épicatechines » on entend soit au moins X% de catéchines s'il n'y a pas d'épicatechines dans le mélange, soit au moins X% d'épicatechines s'il n'y a pas de catéchines dans le mélange, soit au moins X% du mélange de catéchines et d'épicatechines si à la fois des catéchines et des épicatechines

sont présentes dans le mélange. Préférentiellement, on entend au moins X% du mélange de catéchines et d'épicatéchines.

[0028] Par « ppm » on entend parties par million dans le mélange.

[0029] Par « produit nutritionnel » au sens de l'invention on entend un ingrédient alimentaire à vocation nutritionnelle utilisé seul ou associé à d'autres ingrédients ou additifs alimentaires dans des formules alimentaires y compris les compléments alimentaires et aliments destinés à l'Homme ou à l'animal.

[0030] Par « médicament » au sens de l'invention on entend un actif employé à des fins thérapeutiques utilisé seul ou associé à d'autres substances actives ou non dans des formules médicamenteuses y compris de phytothérapie, destiné à l'Homme ou à l'animal.

Description détaillée

[0031] Composition

[0032] L'invention a donc pour objet une composition comprenant un mélange de molécules comprenant :

- au moins 0,15% de catéchine et/ou épicatechine, le pourcentage étant donné en poids par rapport au poids total du mélange,

- au moins 15 ppm (parties par million dans le mélange) de safranal en poids par rapport au poids total du mélange mesuré par méthode HPLC, et

- au moins 80 ppm de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.

[0033] Selon un objet préféré de l'invention, la composition comprend au moins 0,9% de catéchine et/ou épicatechine, le pourcentage étant donné en poids par rapport au poids total du mélange, préférentiellement au moins 15%.

[0034] Préférentiellement, la composition comprend au moins 50 ppm de safranal en poids par rapport au poids total du mélange mesurée par méthode HPLC, encore plus préférentiellement au moins 90 ppm

[0035] Préférentiellement, la composition comprend au moins 200 ppm de de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée, encore plus préférentiellement au moins 1000 ppm de de crocétine sous forme aglycone ou glycosylée.

[0036] Selon un autre mode de réalisation, la composition et notamment le mélange comprend en outre au moins 0,5 ppm d'acide férulique, préférentiellement au moins 4 ppm.

[0037] Selon un autre mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, la composition comprend également :

- au moins 30 ppm de resvératrol, et/ou

- au moins 5 ppm de quercétine et/ou glycosides de quercétine, et/ou

- au moins 50 ppm d'anthocyanidines.

- [0038] Selon un mode de réalisation particulièrement préféré, l'invention a pour objet une composition comprenant un mélange de molécule contenant :
- au moins 0,15% de catéchine et/ou épicatechine, le pourcentage étant donné en poids par rapport au poids total du mélange,
 - au moins 15 ppm (parties par million dans le mélange) de safranal en poids par rapport au poids total du mélange mesurée par méthode HPLC,
 - au moins 80 ppm de crocétine sous formes aglycones ou glycosylée,
 - au moins 30 ppm de resvératrol,
 - au moins 5 ppm de quercétine et/ou glycosides de quercétine, et
 - au moins 50 ppm d'anthocyanidines (sous formes aglycone et/ou glycosylée) .
- [0039] La composition ou le mélange de molécules selon le mode de réalisation précédent peut contenir en outre, d'éventuels résidus issus d'au moins une des étapes de préparation, d'obtention ou de fabrication de ladite composition.
- [0040] Par « résidus » on entend au sens de l'invention un résidu ou des résidus pouvant être toutes molécules naturelles ou de synthèse et pouvant être présentes à l'état de trace et n'ayant aucune efficacité dans la composition selon la présente invention. La notion de résidus peut par exemple être des résidus d'eau (par exemple, inférieur à 10% en poids du poids total de la composition), d'alcool (par exemple, inférieur à 5% en poids du poids total de la composition), d'enzyme, etc. Par « trace », on entend au sens de l'invention un produit présent en très faible quantité, en particulier lorsque la teneur fait que le composé, la molécule ou le produit est difficile à détecter.
- [0041] Selon un autre mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention peut être constituée exclusivement du mélange de molécules décrit selon l'un des quelconques modes de réalisation précédents, ou comprendre d'autres constituants. Préférentiellement, lesdits autres constituants peuvent être, en particulier des excipients, des agents d'enrobage, tels que de la maltodextrine, de la cellulose micro-cristalline, des cyclodextrines, de l'amidon, des fibres solubles ou insolubles, de l'eau ou de l'alcool.
- [0042] Selon un mode de réalisation, les molécules présentes dans la composition sont issues de *Vitis vinifera* et/ou de *Vaccinium angustifolium* et de *Crocus sativus*.
- [0043] Ainsi, la composition selon l'invention peut comprendre un mélange de molécules issu :
- d'un extrait de *Vitis vinifera* et/ou d'un extrait de *Vaccinium angustifolium* et d'un extrait de *Crocus sativus*, et/ou
 - d'un extrait obtenu à partir d'un mélange de *Vitis vinifera*, de *Vaccinium angustifolium* et de *Crocus sativus*, et/ou
 - d'un extrait obtenu à partir d'un mélange de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* et d'un extrait de *Crocus sativus*.

- [0044] Préférentiellement, la composition selon l'invention comprend des molécules qui sont issues d'un mélange d'au moins un extrait de *Vitis vinifera*, d'au moins un extrait de *Vaccinium angustifolium* et d'au moins un extrait de *Crocus sativus*.
- [0045] Selon un mode de réalisation, l'invention a donc pour objet une composition comprenant au moins :
- un extrait de *Vitis vinifera* et/ou un extrait de *Vaccinium angustifolium* et un extrait de *Crocus sativus*, et/ou
 - un extrait obtenu à partir d'un mélange de *Vitis vinifera*, de *Vaccinium angustifolium* et de *Crocus sativus*, et/ou
 - un extrait obtenu à partir d'un mélange de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* et un extrait de *Crocus sativus*.
- [0046] Par extrait de *Vitis vinifera* au sens de l'invention on entend au moins une molécule, préférentiellement un ensemble de molécules, obtenue(s) à partir de *Vitis vinifera*. La matière première peut-être les feuilles et/ou les fruits et/ou les pépins et/ou les pellicules et les bois, préférentiellement la matière première est la partie aérienne de la plante, c'est-à-dire l'ensemble des feuilles, fruits, pellicule, pépins et bois, encore plus préférentiellement la peau et les pépins.
- [0047] Par extrait de *Vaccinium angustifolium* au sens de l'invention on entend au moins une molécule, préférentiellement un ensemble de molécules, obtenue(s) à partir de *Vaccinium angustifolium*. La matière première peut être les feuilles et/ou les fruits, préférentiellement la matière première est l'ensemble des feuilles et fruits de la plante.
- [0048] Préférentiellement, le mélange de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* comprend ou contient au moins 1% de catéchine et/ou épicatechine du poids total dudit extrait, préférentiellement au moins 5%.
- [0049] Selon un autre mode de réalisation préféré, le mélange de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* comprend ou contient en outre au moins 5 ppm d'acide férulique, au moins 200 ppm de resvératrol, 50 ppm de quercétines et/ou glycosides de quercétine et/ou au moins 500 ppm d'anthocyanines (glycosylées et aglycones). Ainsi, le mélange de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* peut comprendre ou contenir au moins 1% de catéchine et/ou épicatechine du poids total dudit extrait, au moins 5 ppm d'acide férulique, au moins 200 ppm de resvératrol, 50 ppm de quercétines et/ou glycosides de quercétine et/ou au moins 500 ppm d'anthocyanines.
- [0050] Par extrait de *Crocus sativus* au sens de l'invention on entend au moins une molécule, préférentiellement un ensemble de molécules, obtenue(s) à partir de *Crocus sativus*. La matière première peut être les stigmates et/ou les pétales et/ou les bulbes de la plante, préférentiellement la matière première est l'ensemble des stigmates, pétales et bulbes de la plante. Préférentiellement l'extrait de *Crocus sativus* est un extrait présentant une teneur en safranal d'au moins 0,2% en poids du poids total de l'extrait

de safran et/ou d'au moins 1% de de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée, 0,5% de picrocrocine et 500 ppm de flavonoïdes dérivés du kaempferol du poids total dudit extrait.

- [0051] Par extrait obtenu à partir d'un mélange de *Vitis vinifera*, de *Vaccinium angustifolium* et de *Crocus sativus* on entend un ensemble de molécules obtenues à partir d'un mélange de *Vitis vinifera*, de *Vaccinium angustifolium* et de *Crocus sativus*.
- [0052] Préférentiellement le mélange de *Vitis vinifera*, de *Vaccinium angustifolium* et de *Crocus sativus* contient :
- au moins 0,15% de catéchine et/ou épicatechine, le pourcentage étant donné en poids par rapport au poids total du mélange, préférentiellement au moins 0.9%, encore plus préférentiellement au moins 15%.
 - au moins 15 ppm (parties par million dans le mélange) de safranal en poids par rapport au poids total du mélange mesurée par méthode HPLC, préférentiellement au moins 50 ppm, encore plus préférentiellement au moins 90 ppm et
 - au moins 80 ppm de de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée, préférentiellement au moins 200 ppm, encore plus préférentiellement au moins 1000 ppm.
- [0053] De manière encore plus préférentielle, le mélange comprend en outre :
- au moins 0,5 ppm d'acide férulique, préférentiellement au moins 4 ppm et/ou
 - au moins 30 ppm de resvératrol, et/ou
 - au moins 5 ppm de quercétine et/ou glycosides de quercétine, et/ou
 - au moins 50 ppm d'anthocyanines sous forme aglycone et/ou glycosylée.
- [0054] La matière première de *Vitis vinifera* peut être les feuilles et/ou les fruits et/ou les pépins et/ les bois, préférentiellement la matière première de *Vitis vinifera* est la partie aérienne de la plante, c'est-à-dire l'ensemble des feuilles, fruits, pellicule, pépins et bois. La matière première de *Vaccinium angustifolium* peut être les feuilles et/ou les fruits, préférentiellement la matière première de *Vaccinium angustifolium* est l'ensemble des feuilles et fruits de la plante. La matière première de *Crocus sativus* peut être les stigmates et/ou les pétales et/ou les bulbes, préférentiellement la matière première de *Crocus sativus* est l'ensemble des stigmates, pétales et bulbes de la plante.
- [0055] La composition selon l'invention peut comprendre en plus du mélange de molécules décrites précédemment au moins un autre constituant choisi parmi les antioxydants, les extraits naturels, les vitamines, les oligo-éléments, les caroténoïdes, les acides gras oméga 3, les huiles naturelles, et leurs mélanges.
- [0056] A titre d'exemples de tels agents antioxydants, on pourra citer les polyphénols, notamment sous la forme d'extrait végétaux (extraits de feuilles d'olivier ou d'olives, de cassis, de café, de polygonum, d'agrumes, de câpres), encore la vitamine C, notamment sous la forme d'extraits végétaux (extrait d'acérola, de grenade, d'agrumes), la vitamine E, la vitamine A, notamment sous forme d'extraits végétaux ;

ou leurs dérivés, le zinc, le sélénium et leurs mélanges.

- [0057] A titre d'exemples d'extrait végétaux, en plus de ceux de ladite invention, on pourra citer les extraits de café, feuilles d'olivier, de cassis, de polygonum, d'agrumes, d'œillet d'Inde et leurs mélanges.
- [0058] A titre d'exemples de vitamines, on pourra citer la vitamine B9, B12, C, D, E, A dont les pro-vitamines A, leurs dérivés et leurs mélanges.
- [0059] La vitamine D joue un rôle clé dans le système nerveux central. Chez l'Homme, plusieurs études longitudinales ont rapporté qu'une carence ou une déficience en vitamine D était associée à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer dans les années suivantes. Cependant, une seule étude d'intervention a montré l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur des tests de mémoire et d'apprentissage chez des femmes âgées.
- [0060] Les vitamines du groupe B, en particulier les vitamines B9 et B12, jouent également un rôle important dans le fonctionnement cérébral. Des études épidémiologiques ont montré des associations entre les apports en vitamines B, ou des marqueurs sériques de ces vitamines, et un moindre risque de démence ou de déclin cognitif. De plus, il a été montré chez l'Homme que des apports alimentaires plus élevés en folates (vitamine B9) étaient associés à une diminution significative du risque de démence et de maladie d'Alzheimer après plusieurs années de suivi. De plus, une revue évaluant l'intérêt des différents types d'intervention visant à prévenir le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer a montré récemment qu'une supplémentation en acide folique et en vitamine B12 pourrait avoir des bénéfices sur la mémoire.
- [0061] A titre d'exemples d'oligo-éléments, on pourra citer le zinc, le sélénium ou le chrome et leurs mélanges.
- [0062] Le zinc est un minéral essentiel au bon fonctionnement cérébral en améliorant la sensibilité à l'insuline, en diminuant le stress oxydant et l'inflammation. D'ailleurs l'agence européenne de sécurité des aliments, dans le cadre du règlement 1924/2006 reconnaît le rôle du zinc dans le fonctionnement cognitif normal.
- [0063] A titre d'exemple de caroténoïdes, on pourra citer la lutéine, la zéaxanthine et leurs mélanges.
- [0064] A titre d'exemple d'acides gras oméga 3, on pourra citer l'acide docosahexaénoïque (DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et leurs mélanges.
- [0065] Les acides gras oméga 3 à longue chaîne tels que l'acide docosahexaénoïque (DHA) ont un effet bénéfique sur les fonctions cognitives au niveau préclinique chez la souris âgée. Ses effets bénéfiques sur la neuroinflammation sont bien admis aujourd'hui et sont largement décrits dans la littérature. L'impact des omégas 3 sur les fonctions cognitives a également été montré chez l'Homme. Une méta-analyse portant sur 10 essais randomisés a montré le bénéfice des oméga 3 sur certains domaines de la cognition

chez des patients présentant un déclin cognitif non pathologique. Des études observationnelles ont permis d'associer la consommation en DHA à une amélioration des performances cognitives et/ou à une réduction du déclin cognitif lié à l'âge. Plus récemment, une étude interventionnelle a montré chez des sujets âgés se plaignant de troubles cognitifs qu'une supplémentation en huile de poisson était associée à une amélioration des capacités cognitives.

- [0066] A titre d'exemple d'huiles naturelles, on pourra citer les huiles de poisson, les huiles végétales les huiles issues de microalgues et leurs mélanges.
- [0067] Selon un mode de réalisation, l'invention concerne également un aliment ou une boisson comprenant la composition selon l'invention et au moins un constituant décrit dans le Tableau 1.
- [0068] Procédé d'obtention
- [0069] La composition selon l'invention peut être obtenue par tout procédé permettant d'obtenir un mélange comprenant au moins 0,15% de catéchine et/ou épicatechine en poids par rapport au poids total du mélange, au moins 15 ppm de safranal en poids par rapport au poids total du mélange, la concentration en safranal étant mesurée par méthode HPLC et au moins 80 ppm de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée. Il peut s'agir du mélange des différentes molécules dans les proportions recherchées ou bien du mélange d'extraits de végétaux comprenant les différentes molécules dans les proportions recherchées.
- [0070] Préférentiellement, les compositions selon l'invention sont obtenues par tout procédé permettant d'obtenir au moins 0,9% de catéchine et/ou épicatechine, au moins 50 ppm de safranal en poids par rapport au poids total du mélange, la concentration en safranal étant mesurée par méthode HPLC et au moins 200 ppm de de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.
- [0071] Selon un mode de réalisation, les compositions selon l'invention sont obtenues en mélangeant au moins :
- un extrait de *Vitis vinifera* et/ou un extrait de *Vaccinium angustifolium* et un extrait de *Crocus sativus*, et/ou
 - un extrait obtenu à partir d'un mélange de *Vitis vinifera*, de *Vaccinium angustifolium* et de *Crocus sativus*, et/ou
 - un extrait obtenu à partir d'un mélange de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* et un extrait de *Crocus sativus*.
- [0072] Les extraits peuvent être obtenus par tout procédé permettant d'obtenir un mélange comprenant au moins 0,15% de catéchine et/ou épicatechine en poids par rapport au poids total du mélange, au moins 15 ppm de safranal en poids par rapport au poids total du mélange, la concentration en safranal étant mesurée par méthode HPLC et au moins 80 ppm de de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.

[0073] Un procédé particulièrement adapté pour obtenir un extrait de *Vitis vinifera* comprend les étapes suivantes :

- extraction à l'eau et/ou à l'éthanol de *Vitis vinifera*, préférentiellement de l'ensemble des feuilles, fruits, pellicule, pépins et bois de *Vitis vinifera* et plus préférentiellement de fruits, de pellicule, de pépin. La quantité de solvant (30% v/v à 96% V/V) mise en œuvre est comprise entre 2 et 10 fois la masse de matière mise en œuvre. La durée de l'extraction peut être comprise entre 30 minutes et 24 heures et la température d'extraction comprise entre 20°C et 80°C. Les matières premières utilisées peuvent être sous formes sèches, fraîches, ou congelées entières ou broyées ;
- séparation de la solution d'eau et/ou éthanol de la matière solide, par exemple par décantation centrifuge ou par pressage et filtration ;
- évaporation de l'éthanol par évaporation sous-vide à une température, préférentiellement inférieure à 60°C et à une pression inférieure à 100mbars ;
- séparation membranaire de l'extrait préalablement désolvanté de façon à sélectionner préférentiellement les monomères et les oligomères proanthocyanidiques (ayant un degré de polymérisation compris entre 2 et 10 inclus) et d'éliminer les polymères de flavanols (> au décamères), pour obtenir un extrait caractérisé par une teneur en polymères de flavanols inférieure à 0,5% et plus préférentiellement inférieure à 0,1% en poids par rapport au poids total des polyphénols de l'extrait. Cette étape peut être réalisée à l'aide d'une membrane de filtration ayant un seuil de coupure inférieur à 15 000 daltons et plus préférentiellement inférieur à 3000 daltons.
- purification de l'extrait sur colonne chromatographique avec des résines d'adsorption suivie d'une élution à l'aide d'une solution hydroéthanolique comprise de préférence entre 60 et 80% v/v
- évaporation du solvant et concentration sous-vide de l'éluat riche en polyphénols à une température préférentiellement inférieure à 60°C et une pression inférieure à 100 mbars ;
- séchage des extraits purifiés par atomisation, étuve sous vide ou lyophilisation avec ou sans support comme une maltodextrine.

[0074] Un procédé particulièrement adapté pour obtenir un extrait de *Vaccinium angustifolium* comprend les étapes suivantes :

- extraction à l'eau et/ou à l'éthanol de *Vaccinium angustifolium* de l'ensemble des feuilles et des fruits, préférentiellement du marc des fruits de *Vaccinium angustifolium* obtenu après pressage des fruits et séparation du jus. La quantité de solvant (30% v/v à 96% V/V) mise en œuvre est comprise entre 2 et 10 fois la masse de matière mise en œuvre. La durée de l'extraction peut être comprise entre 30 minutes et 24 heures et la température d'extraction comprise entre 20°C et 80°C. Les matières premières utilisées peuvent être sous formes sèches, fraîches, ou congelées ;

- séparation de la solution d'eau et/ou éthanol de la matière solide par décantation centrifuge ou par pressage et filtration ;
- évaporation de l'éthanol par évaporation sous-vide à une température préférentiellement inférieure à 60°C et une pression inférieure à 100 mbars ;
- séchage des extraits par atomisation, étuve sous vide ou lyophilisation avec ou sans support comme une maltodextrine.

[0075] Un procédé particulièrement adapté pour obtenir un extrait de *Crocus sativus* :

- utilisation de stigmates de *Crocus sativus*,
- broyage à l'aide d'un broyeur à broches, à une taille de 250µm,
- extraction hydroalcoolique à l'éthanol 60% v/v, à raison de 50g de safran par litre de solution hydroalcoolique,
- imprégnation sur maltodextrine, introduite dans la solution hydroalcoolique
- traitement thermique à l'étuve pendant 48 heures à 40°C,
- dosage des molécules de l'extrait par méthode UHPLC.

[0076] Le dosage de l'extrait par méthode UHPLC peut être réalisé comme suit :

- a. Préparation de l'échantillon : Extraction de l'échantillon par une solution hydroalcoolique. Agitation magnétique d'au moins 1 heure puis placé dans un bain à ultrasons pendant au moins 5 minutes. Filtration sur membrane puis injection
- b. Elution HPLC : Gradient binaire : Solvant A (acide formique dans MeCN) et Solvant B (acide formique dans l'eau)
- c. Détection : Crocines 440 nm, Dérivés de la picrocrocine 250 nm, Flavonoïdes 350 nm, Safranal 310 nm.
- d. Standards : Trans-crocin-4-gentiobiose-gentobiose, Trans-crocin 3-gentiobiose-glucose, beta-cyclocitral, Kaempferol glucoside, Safranal.

[0077] Une fois l'ensemble des extraits obtenus, le procédé de préparation de la composition peut comprendre le mélange de l'extrait obtenu de *Vitis vinifera*, de *Vaccinium angustifolium* et de *Crocus sativus* avant ou après l'étape de séchage, préférentiellement après.

[0078] Selon une variante, le procédé consiste en la mise en œuvre des étapes suivantes :

- a. mélange de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* extraction à l'eau et/ou à l'éthanol de *Vaccinium angustifolium*, préférentiellement de fruits de *Vaccinium angustifolium*. La quantité de solvant (30% v/v à 96% V/V) mise en œuvre est comprise entre 2 et 10 fois la masse de matière mise en œuvre. La durée de l'extraction peut être comprise entre 30minutes et 24heures et la température d'extraction comprise entre 20°C et 80°C. Les matières premières utilisées peuvent être sous formes sèches, fraîches, ou congelées ;
- b. séparation de la solution d'eau et/ou éthanol du marc solide par décantation centrifuge ou par pressage et filtration ;

- c. évaporation de l'éthanol par évaporation sous-vide à une température préférentiellement inférieure à 60°C et une pression inférieure à 100mbars ;
- d. séchage de l'extrait par pulvérisation ou sublimation avec ou sans support comme une maltodextrine.

[0079] Quelle que soit la variante du procédé, avant l'étape de séchage, le procédé peut comprendre les étapes suivantes :

- a. chargement sur une résine des solutions d'extraits mélangées ou non,
- b. rinçage de la résine avec de l'eau,
- c. application d'une solution éluante eau/éthanol sur la résine,
- d. récupération de l'éluat purifié,
- e. évaporation de l'éthanol dudit éluât,
- f. concentration dudit éluât,
- g. séchage dudit extrait aqueux purifié.

[0080] Utilisation de la composition

[0081] L'invention se rapporte également à la composition selon l'un des quelconques modes de réalisation précédent pour son utilisation en tant que médicament ou produit nutritionnel, préférentiellement pour agir sur les fonctions cognitives et exécutives chez un Homme ou un animal sain mais également chez un Homme ou un animal malade, préférentiellement souffrant d'une pathologie associée au déclin cognitif.

[0082] Le déclin cognitif est caractérisé par une diminution liée à l'âge des fonctions cognitives et exécutives en particulier de la concentration, du travail, de la mémoire à court et à long terme, des capacités de raisonnement, de jugement, de résolution de problèmes et de vitesse de traitement des informations. Ces déficiences peuvent conduire à une diminution de l'estime de soi et de la qualité de vie. Le déclin cognitif lié à l'âge est le terme utilisé pour décrire la forme non pathologique de la détérioration de la mémoire et des fonctions cognitives consécutive au processus de vieillissement dans les limites normales, compte-tenu de l'âge d'une personne. Il s'agit d'un processus complexe, avec des premiers signes émergeant chez l'Homme entre 35 et 65 ans, sans lésions neurodégénératives spécifiques. Le déclin cognitif progressif est perceptible par l'apparition de problèmes cognitifs mineurs qui affectent 15 à 20% de la population âgée de 65 ans ou plus, et représente un état instable. Toutefois, certaines formes pathologiques peuvent survenir en plus de ce déclin cognitif « normal ». Parmi ces pathologies, la maladie d'Alzheimer est la cause la plus commune de démence, qui touche plus de 24 millions de personnes dans le monde. Elle est irréversible dans notre état actuel des connaissances, les seuls traitements disponibles étant purement symptomatiques. Chez les animaux, ces pathologies peuvent se présenter de manière très similaire. Chez le chien par exemple, le syndrome de dysfonctionnement cognitif (ou SDC) est une pathologie largement répandue et caractérisée par une désorientation

spatio-temporelle, une perte des apprentissages élémentaires qui induit souvent de la malpropreté, une altération des cycles veille-sommeil, une altération des interactions sociales.

- [0083] La composition selon l'invention est capable d'améliorer les fonctions cognitives et exécutives chez l'Homme ou l'animal. L'association des trois matières premières et la spécificité des extraits selon l'invention comportant des molécules combinées dans des quantités particulières, produit un effet synergique en comparaison aux molécules prises isolément ou aux extraits existants comprenant ces molécules dans des proportions et quantités différentes. La synergie porte sur l'effet neuroprotecteur et/ou sur l'amélioration des fonctions cognitives et/ou exécutives chez l'Homme ou l'animal.
- [0084] Ainsi, selon un premier mode de réalisation, la composition est destinée à être utilisée dans la neuroprotection, l'amélioration des fonctions cognitives, de la mémoire et/ou des fonctions exécutives, et l'atténuation du déclin cognitif.
- [0085] Préférentiellement, la composition selon l'invention peut être utilisée chez l'Homme ou l'animal sain, pour améliorer les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives, et/ou pour limiter le déclin cognitif non pathologique lié à l'âge, préférentiellement dans une composition nutritionnelle ou un complément alimentaire. Elle peut notamment être utilisée chez l'Homme ou l'animal sain pour améliorer la mémoire et/ou l'attention et/ou la concentration et/ou la vivacité et/ou la vigilance et/ou l'apprentissage et/ou l'intelligence et/ou le langage et/ou l'humeur et/ou le stress et/ou l'anxiété et/ou la vision et/ou le sommeil et/ou la fonction endothéliale et/ou le tonus digestif et/ou la cholestérolémie et/ou la glycémie.
- [0086] Selon un second mode de réalisation, la composition est destinée à être utilisée dans la prévention et/ou le traitement des pathologies associées au déclin cognitif.
- [0087] Préférentiellement, les pathologies associées au déclin cognitif sont :
- des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, et/ou la maladie de Parkinson, et/ou la maladie de Huntington, et/ou les maladies du motoneurone et/ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA),
 - le déclin cognitif pathologique et/ou la démence et/ou la dépression et/ou l'anxiété et/ou la schizophrénie et/ou le retard mental et/ou le syndrome de dysfonctionnement cognitif (CDS),
 - des maladies cardiovasculaires et/ou des maladies cérébro-vasculaires et/ou du diabète et/ou des maladies de l'appareil circulatoire et/ou des maladies digestives inflammatoires ou non et/ou des troubles liés à l'état de post ménopause chez la femme.
- [0088] Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, l'Homme ou l'animal est âgé. De préférence, l'Homme ou l'animal âgé est un Homme ou un animal qui a atteint au moins 50% de la durée de vie moyenne liée à son espèce.
- [0089] La composition peut se présenter sous toute forme adaptée pour une administration

orale chez l'Homme ou l'animal, telle qu'une forme choisie parmi les comprimés, les capsules, les capsules molles, les gélules, les poudres, les solutions, les microcapsules, les sticks, les suspensions, les émulsions, les compléments alimentaires, les nutra-ceutiques, les boissons, les aliments, les barres, les produits laitiers, les poudres à avaler ou à réhydrater, les gels, les huiles, les confitures, les bonbons, les gommes à mâcher, les boissons gazeuses, les boissons sèches à réhydrater, les boissons gélifiées, les compotes, les potages, les soupes, les purées, les desserts, les entremets, les glaces/sorbets, les pâtisseries, les préparations pour gélifier et/ou épaissir, les plats préparés, les préparations pour céréales, les mangers-mains, les compléments nutritionnels oraux, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales, préféren-tiellement sous forme de poudre.

- [0090] A titre d'exemple, lorsqu'il s'agit d'une composition destinée à être utilisée en tant que produit nutritionnel chez l'Homme, la composition peut être sous forme de com-pléments alimentaires, de barres, de produits laitiers, de poudres à avaler ou à ré-hydrater, de gels, de confitures, de bonbons, de boissons gazeuses ou non, de boissons sèches à réhydrater ou de compotes.
- [0091] Il peut s'agir aussi d'une composition destinée à l'animal en tant que produit nu-tritionnel comme par exemple des aliments secs, tels que des croquettes (extrudées, co-extrudées ou lyophilisées), des friandises (ou treats), des snacks, des aliments humides ou semi-humides tels que des morceaux en sauce, des morceaux en gelée, des boissons, ou encore des compléments alimentaires. De préférence, la composition est intégrée dans des aliments secs tels que des croquettes. On entend par « animal » tout animal pouvant recevoir une composition selon l'invention, par exemple mais de manière non limitative un animal de compagnie, une volaille, un porc, un ruminant, un caprin, ou encore une souris. De manière préférentielle, l'animal est un animal de compagnie, tel que le chat ou le chien. De préférence encore, l'animal est un chien.
- [0092] A titre d'exemple, lorsqu'il s'agit d'une composition destinée à être utilisée en tant que médicament chez l'Homme, la composition peut être sous forme de comprimés, capsules, capsules molles, gélules, poudres, solutions, microcapsules, sticks, sirops, suspensions ou émulsion.
- [0093] Il peut s'agir enfin d'un médicament destiné à l'animal, ou produit vétérinaire, comme par exemple des comprimés, des gélules, des sprays, ou des liquides ad-ministrés par gouttes.
- [0094] De manière avantageuse, le mélange de molécules destiné à l'animal peut être intégré dans une composition, en particulier dans une composition nutritionnelle ou théra-peutique, en inclusion, c'est-à-dire en l'ajoutant dans la masse de la composition par exemple par imprégnation ou mélange, ou en enrobage, c'est-à-dire en l'appliquant en surface de la composition, par pulvérisation ou par saupoudrage, par exemple en le mé-

langeant préalablement à un ou plusieurs ingrédients tels que au moins un facteur d'appétence.

- [0095] Préférentiellement, la composition selon l'invention est délivrée à une dose journalière permettant l'administration chez l'Homme :
- d'au moins 0,05 mg par kg de poids corporel de catéchine et/ou épicatechine,
 - d'au moins 0,5 µg par kg de poids corporel de safranal et/ou
 - d'au moins 2,5 µg par kg de poids corporel de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.
- [0096] Encore plus préférentiellement, la composition selon l'invention est délivrée à une dose permettant l'administration chez l'Homme :
- d'au moins 0,1 mg par kg de poids corporel de catéchine et/ou épicatechine,
 - d'au moins 1 µg par kg de poids corporel de safranal et/ou
 - d'au moins 5 µg par kg de poids corporel de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.
- [0097] Selon un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention est délivrée à une dose permettant l'administration chez le chien :
- d'au moins 0,02 mg par kg de poids corporel de catéchine et/ou épicatechine, et
 - d'au moins 0,1 µg par kg de poids corporel de safranal, et/ou
 - d'au moins 1 µg par kg de poids corporel de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.
- [0098] Préférentiellement, la composition selon l'invention est délivrée à une dose permettant l'administration chez le chien :
- d'au moins 0,04 mg par kg de poids corporel de catéchine et/ou épicatechine, et
 - d'au moins 0,2 µg par kg de poids corporel de safranal, et/ou
 - d'au moins 2 µg par kg de poids corporel de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.
- [0099] Selon un autre mode de réalisation, la composition est destinée à être contenue dans un aliment et comprend en outre :
- au moins 120 µg de vitamine A, au moins 30 µg de vitamine B9, au moins 0,3 µg de vitamine B12, au moins 12 mg de vitamine C, au moins 0,7 µg de vitamine D, au moins 1,8 µg de vitamine E, au moins 8,2 µg de sélénium, au moins 1,5 mg de zinc apportées pour 100 g ou 100 ml de produits hors boisson, ou
 - au moins 120 µg de vitamine A, au moins 30 µg de vitamine B9, au moins 0,3 µg de vitamine B12, au moins 12 mg de vitamine C, au moins 0,7 µg de vitamine D, au moins 1,8 µg de vitamine E, au moins 8,2 µg de sélénium, au moins 1,5 mg de zinc apportées par dose préconisée de compléments alimentaires, ou
 - au moins 120 µg de vitamine A, au moins 30 µg de vitamine B9, au moins 0,3 µg de vitamine B12, au moins 12 mg de vitamine C, au moins 0,7 µg de vitamine D, au

moins 1,8 µg de vitamine E, au moins 8,2 µg de sélénium, au moins 1,5 mg de zinc apportées par portion si l'emballage ne contient qu'une seule portion, ou

- au moins 60 µg de vitamine A, au moins 15 µg de vitamine B9, au moins 0,1 µg de vitamine B12, au moins 6 mg de vitamine C, au moins 0,3 µg de vitamine D, au moins 0,9 µg de vitamine E, au moins 4,1 µg de sélénium, au moins 0,7 mg de zinc pour 100 ml de boissons, ou
- au moins 40 mg d'acide eicosapentaénoïque et/ou d'acide docosahexaénoïque pour 100 g ou 100 kcal.

[0100] Par « dose préconisée de compléments alimentaires » on entend au sens de l'invention 3630 mg/jour. Par « portion », on entend par exemple 90g ou 100g de compote en pot ou en gourde, 125 g de yaourt ou crème dessert, 40g de biscuits ou madeleines, 200ml de soupe ou boisson lactée, 70g de soupe déshydratée en sachet, 12g de poudre contenant la composition selon l'invention à ajouter dans une préparation alimentaire, 5 bonbons enrichis ou 180g d'un plat alimentaire préparé en barquette.

[0101] En particulier, la composition est contenue dans un aliment et est délivrée à une dose journalière permettant l'administration chez l'Homme :

- d'au moins 15% des valeurs nutritionnelles de références des vitamines et oligo-éléments apportées pour 100 g ou 100 ml de produits hors boisson, préférentiellement 30%, encore plus préférentiellement 100%, et/ou

- d'au moins 15% des valeurs nutritionnelles de références des vitamines et oligo-éléments par dose préconisée de compléments alimentaires, préférentiellement 30%, encore plus préférentiellement 100%, et/ou

- d'au moins 7,5% des valeurs nutritionnelles de références des vitamines et oligo-éléments pour 100 ml de boissons, préférentiellement 15%, encore plus préférentiellement 100% et/ou

- d'au moins 15% des valeurs nutritionnelles de références des vitamines et oligo-éléments apportées par portion si l'emballage ne contient qu'une seule portion, préférentiellement 30%, encore plus préférentiellement 100% et/ou

- d'au moins 40 mg d'acide eicosapentaénoïque et/ou d'acide docosahexaénoïque pour 100 g ou 100 kcal, préférentiellement 80 mg.

[0102] Par valeurs nutritionnelles de référence (VNR) on entend les valeurs indiquées dans le Tableau 1 ci-après.

[0103]

[Tableaux1]

Constituant	7,5% de la VNR	15% de la VNR	30% de la VNR	100% de la VNR
Vitamine A (µg)	60	120	240	800
Vitamine B9 (µg)	15	30	60	200
Vitamine B12 (µg)	0,1	0,3	0,7	2.5
Vitamine C (mg)	6	12	24	80
Vitamine D (µg)	0,3	0,7	1,5	5
Vitamine E (mg)	0,9	1,8	3,6	12
Sélénium (µg)	4,1	8,2	16,5	55
Zinc (mg)	0,7	1,5	3	10

- [0104] Une telle composition est également destinée à être utilisée selon l'une des utilisations décrites précédemment.
- [0105] Selon un autre mode de réalisation, l'invention concerne également l'utilisation non thérapeutique d'une composition selon l'invention chez l'Homme ou l'animal sain, pour améliorer les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives, et/ou pour limiter le déclin cognitif normal lié à l'âge.
- [0106] Préférentiellement, l'utilisation non thérapeutique est destinée à améliorer la mémoire et/ou l'attention et/ou la concentration et/ou la vivacité et/ou la vigilance et/ou l'apprentissage et/ou le langage et/ou l'humeur et/ou le stress et/ou l'anxiété et/ou la vision et/ou le sommeil et/ou la fonction endothéliale et/ou le tonus digestif et/ou la cholestérolémie et/ou la glycémie.
- [0107] Ladite composition destinée à être utilisée de façon non thérapeutique est administrée à une dose décrite précédemment.
- [0108] L'invention est à présent illustrée à travers des exemples et résultats d'essais démontrant l'effet synergique sur les fonctions cognitives de la composition objet de la présente demande.

Exemples

- [0109] **Exemple de composition destinée à l'homme .**
- [0110] **Exemple 1 : Composition sous forme de poudre selon l'invention**
- [0111] L'exemple 1 est une composition de 630 mg comprenant :
- 600mg d'un mélange de molécules comprenant 0,9 % de Catéchine/Epicatechine
 - 30mg d'un mélange de molécules comprenant 90 ppm de Safranal et 400 ppm de crocétines aglycone et glycosylées.
- [0112] La composition est obtenue par mélange des constituants dans les conditions

classiques connues de l'homme du métier. Alternativement, la composition peut être obtenue à partir d'extrait ou mélange d'extraits. Ladite composition selon l'exemple 1 est sous forme de poudre et peut servir de base pour les formulations décrites ci-après.

[0113] Exemple 2 : Composition sous forme de poudre selon l'invention

[0114] L'exemple 2 est une composition de 630 mg comprenant :

- 600mg d'un mélange de molécules comprenant 21 % de Catéchine/Epicatéchine, et
- 30mg d'un mélange de molécules comprenant 2100 ppm de Safranal et 1,1% de Crocétines aglycone et glycosylées.

[0115] La composition est obtenue par mélange des constituants dans les conditions classiques connues de l'homme du métier et peut également servir de base pour d'autres formulations. Alternativement, la composition peut être obtenue à partir d'extrait ou un mélange d'extraits.

[0116] Exemple 3 : Composition sous forme de poudre selon l'invention

[0117] L'exemple 3 est une composition de 630 mg comprenant :

- 600mg d'un mélange de molécules comprenant 0,9 % de Catéchine/Epicatéchine, 180 ppm de Resvératrol, 4 ppm d'Acide férulique, 45 ppm de quercétine et dérivés, 470 ppm d'anthocyanines et
- 30mg d'un mélange de molécules comprenant 90 ppm de Safranal et 400 ppm de Crocine.

[0118] La composition est obtenue par mélange des constituants dans les conditions classiques connues de l'homme du métier et peut également servir de base pour d'autres formulations. Alternativement, la composition peut être obtenue à partir d'extrait ou mélange d'extraits.

[0119] Exemple 4 : Composition sous forme de poudre selon l'invention

[0120] L'exemple 4 est une composition de 3630 mg comprenant :

- 630mg d'un mélange selon l'exemple 3 et
- 3g d'un mélange comprenant 1 g d'acides gras oméga 3, 20 mg de vitamine E, 60 mg de vitamine C, 25 mg d'extrait de Polygonum et 20 mg d'extrait de feuille d'olivier.

[0121] La composition est obtenue par mélange des constituants dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

[0122] Exemple 5 : Composition sous forme de gélule selon l'invention

[0123] L'exemple 5 est une gélule de 400 mg, constituée par :

- 300mg d'un mélange d'extrait de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* comprenant 5% de catéchine et/ou épicatechine,
- 15mg d'un extrait de *Crocus sativus* comprenant 0,2% de safranal et 1% de crocétines aglycone et glycosylées,
- 85 mg de maltodextrine.

- [0124] La composition est obtenue par mélange des constituants dans les conditions classiques connues de l'homme du métier, et mis dans une gélule selon les conditions classiques également.
- [0125] La posologie préconisée est de 1 à 2 gélules par jour.
- [0126] Exemple 6 : Composition nutritionnelle destinée à l'Homme.
- [0127] L'exemple 6 est une gélule de 400 mg, constituée par :
- 300mg d'un mélange d'extrait de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* comprenant 1% de catéchine et/ou épicatechine,
 - 15mg d'un extrait de *Crocus sativus* comprenant 0,2% de safranal et 1% de crocétines aglycone et glycosylées,
 - 200 µg de vitamine B9, 50 µg de vitamine B12, 7,5 µg de vitamine D, 2,5 mg de zinc et 50 mg de maltodextrine.
- [0128] La composition est obtenue par mélange des constituants dans les conditions classiques connues de l'homme du métier et mis dans une gélule selon les conditions classiques également.
- [0129] La posologie préconisée est de 1 à 2 gélules par jour.
- [0130] Exemple 7 : Composition nutritionnelle destinée à l'Homme.
- [0131] L'exemple 7 est une gélule constituée par la formulation selon l'exemple 6 et d'une capsule molle contenant 1g d'huile de poisson riche en EPA/DHA, 12mg de lutéine et 20mg de vitamine E.
- [0132] La posologie préconisée est de 1 à 2 gélules par jour.
- [0133] Exemple 8 : Composition sous forme de gélule.
- [0134] L'exemple 8 est une gélule constituée par la formulation selon l'exemple 6 et 25mg de flavanones issus d'un extrait de citrus, 0,5mg d'oleuropéine d'un extrait de feuille d'olivier et 10mg de resvératrol.
- [0135] La posologie préconisée est de 1 à 2 gélules par jour.
- [0136] Exemple 9 : Composition sous forme de gélule.
- [0137] L'exemple 9 est une gélule constituée par la formulation selon l'exemple 8 et d'un extrait de câpres.
- [0138] Exemple 10 : Boisson nutritionnelle destinée à l'Homme
- [0139] L'exemple 10 est une boisson de 50 ml contenant l'équivalent de 300mg d'un mélange d'extrait de *Vitis Vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* et 15mg d'un extrait de *Crocus sativus*. Les extraits pourront être microencapsulés.
- [0140] La posologie préconisée est de 1 à 2 shots par jour.
- [0141] Exemple 11 : Huile enrichie en nutriments destinée à l'Homme
- [0142] L'exemple 11 est une huile végétale constituée d'huile d'olive et d'huile de colza contenant des polyphénols issus d'un extrait de *Vitis Vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* et des caroténoïdes issus d'un extrait de *Crocus sativus*. Une dose quotidienne

de 20ml contient 600mg d'un mélange d'extrait de *Vitis Vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* et 30mg d'un extrait de *Crocus sativus*.

[0143] Exemple 12 : Préparation en poudre hyperprotéinée

[0144] L'exemple 12 est une formulation pour denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales ou une formulation alimentaire enrichie en protéines. La composition est détaillée dans le tableau 2. La posologie peut être par exemple une dose journalière de ladite préparation en poudre. Ladite dose peut être diluée dans une boisson ou un plat et représente environ 12g.

[0145] Exemple 13 : Yaourt

[0146] L'exemple 13 est une formulation sous forme de yaourt, à consommer 2 à 3 fois par jour. La composition est détaillée dans le tableau 2.

[0147] Exemple 14 : Préparation de fruit sur sucre

[0148] L'exemple 14 est une préparation de fruit sur sucre à consommer 1 à 2 portions sur du pain/biscottes au petit-déjeuner ou au gouter. La composition est détaillée dans le tableau 2.

[0149] Exemple 15 : Préparation déshydratée pour potage

[0150] L'exemple 15 est une préparation individuelle déshydratée pour potage hyperprotéiné de 70g à diluer à l'aide d'une cuillère dans 130 à 200 ml d'eau chaude selon la texture souhaitée et consommer 1 à 3 préparations par jour. La composition est détaillée dans le tableau 2.

[0151]

[Tableaux2]

Composition selon l'invention	Exemple 12		Exemple 13	Exemple 14		Exemple 15	
Portion (g)	12	100	125	10	100	70	100
Constituants							
Catéchine+épicatechine (mg)	6	50	6	6	50	6	9
Safranal (mg)	0,1	1	0,1	0,1	1	0,1	0
Crocine (mg)	0,3	3	0,3	0,3	3	0,3	0
Autres							
Protéines (g)	10	83	10	10	1000	10	14
Vitamine D (µg)	15	125	15	15	1500	10,5	15
Vitamine E (mg)	20	167	20	20	2000	20	29
Vitamine B9 (µg)	400	3333	400	400	40000	400	571
Vitamine B12 (µg)	100	833	100	100	10000	100	143
Vitamine C (mg)	60	500	60	60	6000	60	86
Zinc (mg)	5	42	5	5	500	5	7

[0152] **Exemple 16 : Croquette pour chien**

[0153] L'exemple 16 est une formulation sous forme de croquettes à destination d'un chien de 10 kg nourri avec 200 g de croquettes/jour comprenant :

- 0,04 mg par kg de poids corporel de catéchine et/ou épicatechine, et
- 0,2 µg par kg de poids corporel de safranal, et/ou
- 2 µg par kg de poids corporel de crocine.

[0154] **EVALUATION DE L'EFFICACITE DE LA COMPOSITION SELON L'INVENTION**

[0155] **Essai 1 : Evaluation de l'effet synergique sur l'activité acétylcholinestérase.**

[0156] L'objectif de cet essai est de comparer l'activité d'une enzyme, l'acétylcholinestérase (AChE) (enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine) en présence de la composition selon l'invention avec l'activité de l'acétylcholinestérase en présence des polyphénols contenus dans un extrait de *Vitis vinifera* et *Vaccinium angustifolium* ou des caroténoïdes contenus dans un extrait de *Crocus sativus*.

[0157] L'activité de l'AChE a été suivie et mesurée in vitro par une réaction colorimétrique suivant la méthode de Ellman. L'acétylthiocholine (ATCI) est dégradée en thiocholine

et en acide acétique par l'AChE. La thiocholine réagit ensuite avec l'ion dithiobisnitrobenzoïque (DTNB) et l'ion produit (TNB) donne une coloration jaune. Dans une plaque 96 puits, les quantités suivantes ont été déposées dans chaque puits : 55µl tampon (Tris-HCl 50mM/0,1% BSA), 75µl DTNB (5mM), 25µl AchE (0,22U/ml), 20µl d'échantillon à tester, de Galantamine GNT) (5µM), (inhibiteur connu de l'AchE) ou d'eau.

[0158] De façon à étudier l'effet synergique, l'essai a été réalisé en utilisant un mélange de polyphénols comprenant à la fois de la Catéchine/Epicatechine à 10µM, du Resvératrol à 25nM et de l'Acide férulique à 2.33µM, un mélange de Caroténoïdes comprenant du Safranal à 35.3µM et de la Crocétine à 162.17µM et une composition selon l'invention comprenant de la Catéchine/Epicatechine à 10µM, du Resvératrol à 25nM, de l'Acide férulique à 2.33µM, du Safranal à 35.3µM et de la Crocétine à 162.17µM.

[0159] Au dernier moment, 25µL d'ATCI (1mM) a été ajouté pour initier la réaction. Par la suite, un suivi de l'absorbance à 405nM a été réalisé pendant 45min. Les résultats ont été analysés de la manière suivante. Pour chaque puits, les valeurs d'absorbance au cours du temps (A_x) sont normalisées par rapport à la première mesure d'absorbance (A_{T0}) selon la formule suivante : Absorbance normalisée (A_n) = $A_x - A_{T0}$. Le pourcentage d'inhibition de l'AchE a été déterminé sur les absorbances normalisées, au $T=40$ min, selon l'équation suivante [Math 1].

[0160] [Math.1]

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{(A_n \text{ Contrôle} - A_n \text{ Blanc}) - (A_n \text{ Echantillon} - A_n \text{ Blanc échantillon})}{(A_n \text{ Echantillon} - A_n \text{ Blanc échantillon})} \times 100$$

[0161] Où A_n Contrôle est la moyenne des mesures d'absorbance normalisées des réactions normales (tampon+DTNB+AchE+H₂O), A_n Blanc est la moyenne des mesures d'absorbance normalisées des réactifs sans présence d'enzyme (tampon+DTNB+H₂O), A_n Echantillon est l'absorbance normalisée de la réaction en présence de l'échantillon (tampon+DTNB+AchE+échantillon), A_n Blanc échantillon est la moyenne des mesures d'absorbance normalisées des réactifs en présence de l'échantillon (tampon+DTNB+échantillon).

[0162] Les valeurs d'absorbances (à $T=40$ min) ont été comparées statistiquement en utilisant une analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs ou le facteur 1 était le traitement avec des polyphénols issus de *Vitis vinifera*, et de *Vaccinium angustifolium* et le facteur 2 était le traitement avec des caroténoïdes de *Crocus sativus*. Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme significative.

[0163] En présence de polyphénols issus d'extrait de *Vitis vinifera*, et de *Vaccinium angustifolium*, une faible mais significative diminution (5,3%) de l'activité de l'AchE a été observée. En présence de caroténoïdes issus d'extrait de *Crocus sativus*, une di-

minution significative (21,6%) de l'activité de l'AchE a également été observée. Enfin une interaction significative a été trouvée entre les polyphénols issus d'extrait de *Vitis vinifera*, et de *Vaccinium angustifolium* et les caroténoïdes issus d'extrait de *Crocus sativus*, en particulier entre les molécules de la composition selon l'invention soient les catéchines et épicatechines, le safranal et la crocétine. Ainsi, une telle composition selon l'invention a montré une diminution (44,8%) de l'activité de l'AchE plus importante que celle observée avec un mélange de polyphénols ou de caroténoïdes. Cette diminution (44,8%) est supérieure à celle des polyphénols et caroténoïdes cumulées (26,9%).

[0164] De tels résultats démontrent qu'il existe des interactions synergiques entre les polyphénols issus d'extrait de *Vitis vinifera*, et de *Vaccinium angustifolium* et les caroténoïdes issus d'extrait de *Crocus sativus*, en particulier entre les molécules du mélange selon l'invention soient les catéchines et épicatechines, le safranal et la crocétine sur l'activité de l'AchE en permettant de diminuer son activité. La baisse de son activité pourrait ainsi permettre d'améliorer la transmission cholinergique et par conséquent les fonctions cognitives. Un tel effet synergique, de la composition de l'invention permet ainsi de proposer une formulation permettant d'améliorer les fonctions cognitives.

[0165] **Essai 2 : Evaluation de l'effet synergique sur la neuroprotection**

[0166] Cet essai vise à comparer, suite à une exposition au glutamate (à une concentration neurotoxique), la survie neuronale en présence de la composition selon l'invention avec la survie neuronale en présence des polyphénols contenus dans un extrait de *Vitis vinifera* et *Vaccinium angustifolium* ou des caroténoïdes contenus dans un extrait de *Crocus sativus*.

[0167] De façon à étudier l'effet synergique, l'essai a été réalisé en utilisant un mélange de polyphénols comprenant à la fois de la Catéchine/Epicatéchine à 3µM, du Resvératrol à 7.5nM et de l'Acide férulique à 0.7µM, un mélange de Caroténoïdes comprenant du Safranal à 10µM et de la Crocétine à 48.7µM et une composition selon l'invention comprenant de la Catéchine/Epicatéchine à 3µM, du Resvératrol à 7.5nM, de l'Acide férulique à 0.7µM, du Safranal à 10µM et de la Crocétine à 48.7µM

[0168] Pour ce faire, des cultures primaires de neurones corticaux issus de rat ont été préparées dans des plaques 96 puits (ensemencement à 25000 cellules/puits). Après 10 jours de culture, la composition selon l'invention, les polyphénols contenus dans un extrait de *Vitis vinifera* et *Vaccinium angustifolium* ou les caroténoïdes contenus dans un extrait de *Crocus sativus* ont été introduit dans le milieu de culture pour une durée de 3 jours. Au 13ième jour de culture, les neurones corticaux ont été exposés au Glutamate pendant 20 min. Le Glutamate a été ajouté à la concentration finale de 20µM en présence de la composition selon l'invention, des polyphénols contenus dans

un extrait de *Vitis vinifera* et *Vaccinium angustifolium* ou des caroténoïdes contenus dans un extrait de *Crocus sativus*. Après les 20 min d'incubation, le glutamate a été retiré et remplacé par du milieu de culture avec la composition selon l'invention, des polyphénols contenus dans un extrait de *Vitis vinifera* et *Vaccinium angustifolium* ou des caroténoïdes contenus dans un extrait de *Crocus sativus* pour 48h supplémentaire. 48h après l'exposition au Glutamate, les cellules ont été lavées avec du tampon phosphate et fixées avec de l'éthanol (95%) et de l'acide acétique (5%) pendant 5min à -20°C. Puis un immunofluomarquage des protéines associées aux microtubules (MAP-2) a été effectué. Cet anticorps reconnaît spécifiquement les neurones et le réseau neuritique permettant ainsi l'étude de la survie neuronale. Pour chaque condition, 30 photos par puit ont été prises et analysées avec les mêmes paramètres. Le nombre de neurones survivants a été ensuite quantifié. Pour chaque condition, la survie neuronale a été exprimée en pourcentage par rapport à la condition contrôle. Les différences de survie neuronale ont été comparées statistiquement en utilisant une analyse de variance (ANOVA) suivie d'un test de Fisher. Une valeur de $p < 0.05$ est considérée comme statistiquement significative.

[0169] En présence de glutamate, la survie neuronale est significativement inférieure au contrôle (66% vs 100%). Le glutamate a donc bien induit un effet neurotoxique. En présence des polyphénols contenus dans un extrait de *Vitis vinifera* et *Vaccinium angustifolium*, le glutamate a également induit une mort neuronale. Les polyphénols contenus dans un extrait de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* n'ont donc pas montré d'effet neuroprotecteur. En présence de caroténoïdes contenus dans un extrait de *Crocus sativus*, une augmentation significative de la survie neuronale (83%) suite à l'addition de glutamate a été observée. Enfin en présence de la composition selon l'invention, une forte et significative augmentation de la survie neuronale (92%) a été constatée. Ainsi, en présence de la composition selon l'invention, la survie neuronale est plus importante que celle observée en présence d'un mélange de polyphénols ou de caroténoïdes démontrant ainsi qu'il existe des interactions synergiques entre les polyphénols issus d'extrait de *Vitis vinifera*, et de *Vaccinium angustifolium* et les caroténoïdes issus d'extrait de *Crocus sativus*. Un tel effet synergique, de la composition de l'invention permet ainsi de proposer une formulation neuroprotectrice et donc d'améliorer les fonctions cognitives.

Revendications

- [Revendication 1] Composition comprenant un mélange de molécules comprenant :
- au moins 0,15% de catéchine et/ou épicatechine, le pourcentage étant donné en poids par rapport au poids total du mélange,
 - au moins 15 ppm (parties par million dans le mélange) de safranal en poids par rapport au poids total du mélange mesurée par méthode HPLC, et
 - au moins 80 ppm de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée
- [Revendication 2] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que le mélange comprend au moins 0,9% de catéchine et/ou épicatechine, le pourcentage étant donné en poids par rapport au poids total du mélange, préférentiellement au moins 15%.
- [Revendication 3] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le mélange comprend au moins 50 ppm de safranal en poids par rapport au poids total du mélange mesuré par méthode HPLC, préférentiellement au moins 90 ppm.
- [Revendication 4] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le mélange comprend au moins 200 ppm de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée, préférentiellement au moins 1000 ppm de crocétine sous forme aglycone et/ou glycosylée.
- [Revendication 5] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le mélange comprend en outre au moins 0,5 ppm d'acide férulique, préférentiellement au moins 4 ppm.
- [Revendication 6] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le mélange comprend également :
- au moins 30 ppm de resvératrol, et/ou
 - au moins 5 ppm de quercétine et/ou glycosides de quercétine, et/ou
 - au moins 50 ppm d'anthocyanines aglycones et/ou glycosylées.
- [Revendication 7] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les molécules sont issues d'un mélange d'au moins un extrait de *Vitis vinifera*, d'au moins un extrait de *Vaccinium angustifolium* et d'au moins un extrait de *Crocus sativus*.
- [Revendication 8] Composition selon la revendication 7 en ce que le mélange de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* comprend au moins 1% de catéchine et/ou épicatechine du poids total dudit extrait, et 5 ppm d'acide férulique.
- [Revendication 9] Composition selon l'une des revendications 7 ou 8 en ce que le mélange

de *Vitis vinifera* et de *Vaccinium angustifolium* comprend au moins 200 ppm de resvératrol, 50 ppm de quercétines et/ou glycosides de quercétine et/ou au moins 500 ppm d'anthocyanines.

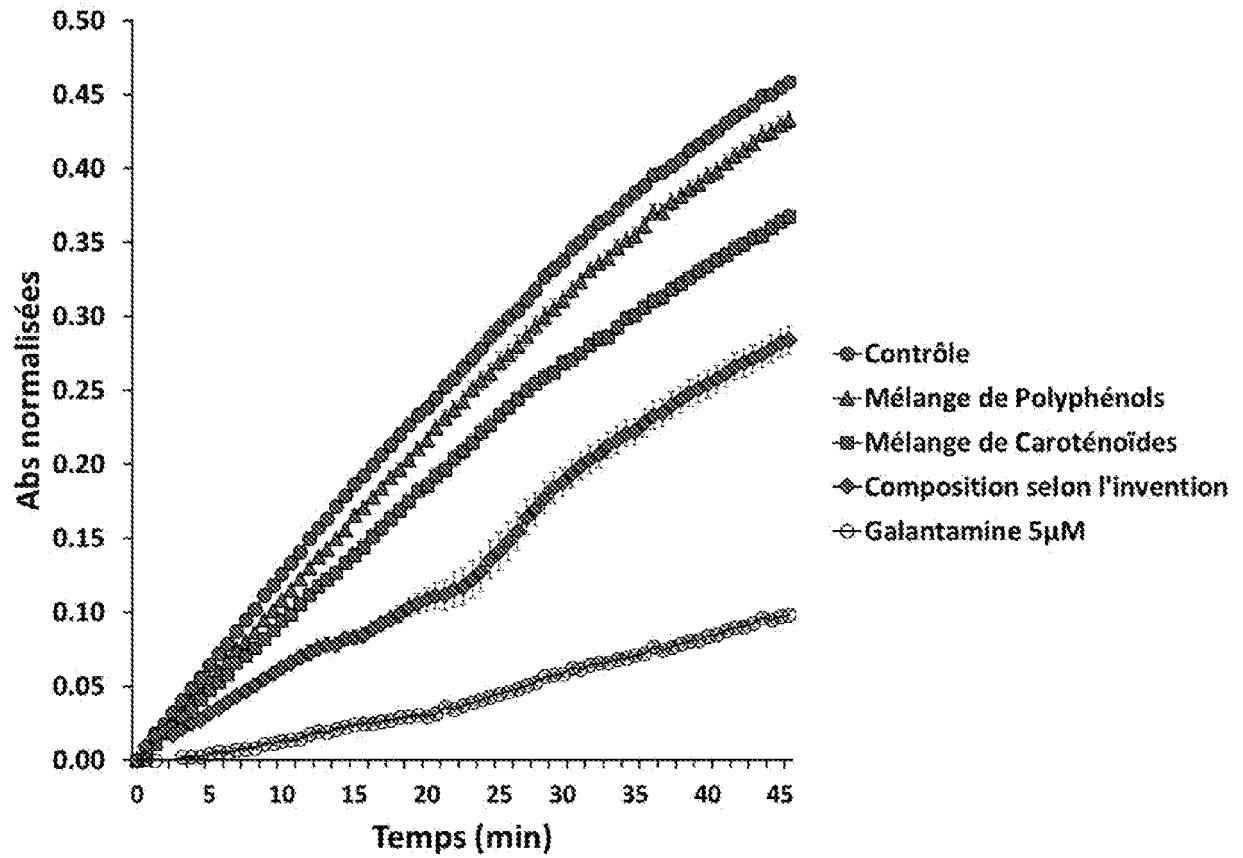
- [Revendication 10] Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'extrait de *Crocus Sativus* présente une teneur en safranal d'au moins 0,2% dudit extrait.
- [Revendication 11] Composition selon l'une des revendications 7 ou 10, caractérisée en ce que l'extrait de *Crocus Sativus* contient au moins 1% de crocétine aglycone et/ou glycosylée, 0,5% de picrocrocine, et 500 ppm de flavonoïdes dérivés du kaempferol du poids total dudit extrait.
- [Revendication 12] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le mélange comprend également au moins un autre constituant choisi parmi les antioxydants, les extraits naturels, les vitamines, les oligo-éléments, les caroténoïdes, les acides gras oméga 3, les huiles naturelles, et leurs mélanges.
- [Revendication 13] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les antioxydants sont choisis parmi les polyphénols, la vitamine C, E, A, le zinc, le sélénium et leurs mélanges ; les extraits de végétaux sont choisis parmi les extraits de café, de feuilles d'olivier ou d'olive, de cassis, de polygonum, d'agrumes, d'œillet d'Inde et leurs mélanges ; les vitamines sont choisies parmi la vitamine B9, B12, C, D, E, A (dont les pro-vitamines A), leurs dérivés et leurs mélanges ; les oligo-éléments sont choisis parmi le zinc, le sélénium, le chrome et leurs mélanges ; les caroténoïdes sont choisis parmi la lutéine, la zéaxanthine et leurs mélanges ; les acides gras oméga 3 sont choisis parmi l'acide docosa-hexaénoïque (DHA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA), et leurs mélanges ; les huiles naturelles sont choisies parmi les huiles de poissons, les huiles végétales, les huiles issues de microalgues et leurs mélanges.
- [Revendication 14] Composition selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle la composition se présente sous une forme choisie parmi les comprimés, les capsules, les capsules molles, les gélules, les poudres, les solutions, les microcapsules, les sticks, les suspensions, les émulsions, les compléments alimentaires, les nutraceutiques, les boissons, les aliments, les barres, les produits laitiers, les poudres à avaler ou à réhydrater, les gels, les huiles, les confitures, les bonbons, les gommes à mâcher, les boissons gazeuses, les boissons sèches à réhydrater, les boissons gélifiées, les compotes, les potages, les soupes, les purées, les desserts,

les entremets, les glaces/sorbets, les pâtisseries, les préparations pour gélifier et/ou épaissir, les plats préparés, les préparations pour céréales, les mangers-mains, les compléments nutritionnels oraux, les denrées alimentaires destinées à des fins médicales spéciales.

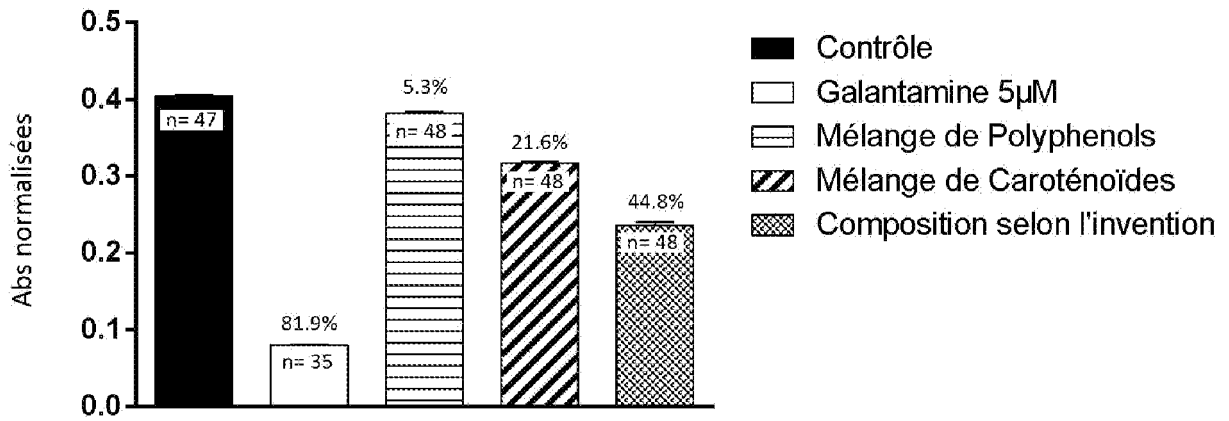
- [Revendication 15] Composition selon l'une des revendications précédentes, pour son utilisation en tant que médicament ou produit nutritionnel pour l'Homme ou l'animal.
- [Revendication 16] Composition pour son utilisation selon la revendication précédente, dans la neuroprotection, l'amélioration des fonctions cognitives, de la mémoire et/ou des fonctions exécutives, l'atténuation du déclin cognitif.
- [Revendication 17] Composition pour son utilisation selon la revendication 15, dans la prévention et/ou le traitement des pathologies associées au déclin cognitif.
- [Revendication 18] Composition pour son utilisation selon la revendication précédente, dans la prévention et/ou le traitement :
- des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, et/ou la maladie de Parkinson, et/ou la maladie de Huntington, et/ou les maladies du motoneurone et/ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA),
 - du déclin cognitif pathologique et/ou de la démence et/ou de la dépression et/ou de l'anxiété et/ou de la schizophrénie et/ou du retard mental et/ou du syndrome de dysfonctionnement cognitif (CDS),
 - des maladies cardiovasculaires et/ou des maladies cérébro-vasculaires et/ou du diabète et/ou des maladies de l'appareil circulatoire et/ou des maladies digestives inflammatoires ou non et/ou des troubles liés à l'état de post ménopause chez la femme.
- [Revendication 19] Utilisation non thérapeutique d'une composition selon l'une des revendications 1 à 14 chez l'Homme ou l'animal sain, pour améliorer les fonctions cognitives et/ou les fonctions exécutives, et/ou pour limiter le déclin cognitif normal lié à l'âge.
- [Revendication 20] Utilisation non thérapeutique selon la revendication précédente, pour améliorer la mémoire et/ou l'attention et/ou la concentration et/ou la vivacité et/ou la vigilance et/ou l'apprentissage et/ou le langage et/ou l'humeur et/ou le stress et/ou l'anxiété et/ou la vision et/ou le sommeil et/ou la fonction endothéliale ou erectile, et/ou le tonus digestif et/ou la cholestérolémie et/ou la glycémie.
- [Revendication 21] Aliment comprenant la composition selon l'une des revendications 1 à 14 et :

- au moins 120 µg de vitamine A, au moins 30 µg de vitamine B9, au moins 0,3 µg de vitamine B12, au moins 12 mg de vitamine C, au moins 0,7 µg de vitamine D, au moins 1.8 mg de vitamine E, au moins 8.2 µg de Sélénium, au moins 1.5 mg de zinc apportées pour 100 g ou 100 ml de produits hors boisson ou
- au moins 120 µg de vitamine A, au moins 30 µg de vitamine B9, au moins 0,3 µg de vitamine B12, au moins 12 mg de vitamine C, au moins 0,7 µg de vitamine D, au moins 1.8 mg de vitamine E, au moins 8.2 µg de Sélénium, au moins 1.5 mg de zinc apportées par dose préconisée de compléments alimentaires, ou
- au moins 120 µg de vitamine A, au moins 30 µg de vitamine B9, au moins 0,3 µg de vitamine B12, au moins 12 mg de vitamine C, au moins 0,7 µg de vitamine D, au moins 1.8 mg de vitamine E, au moins 8.2 µg de Sélénium, au moins 1.5 mg de zinc apportées par portion si l'emballage ne contient qu'une seule portion, ou
- au moins 60 µg de vitamine A, au moins 15 µg de vitamine B9, au moins 0,1 µg de vitamine B12, au moins 6 mg de vitamine C, au moins 0,3 µg de vitamine D, au moins 0,9 mg de vitamine E, au moins 4.1 µg de Sélénium, au moins 0,7 mg de zinc pour 100 ml de boissons ou
- au moins 40 mg d'acide eicosapentaénoïque et/ou d'acide docosa-hexaénoïque pour 100 g ou 100 kcal.

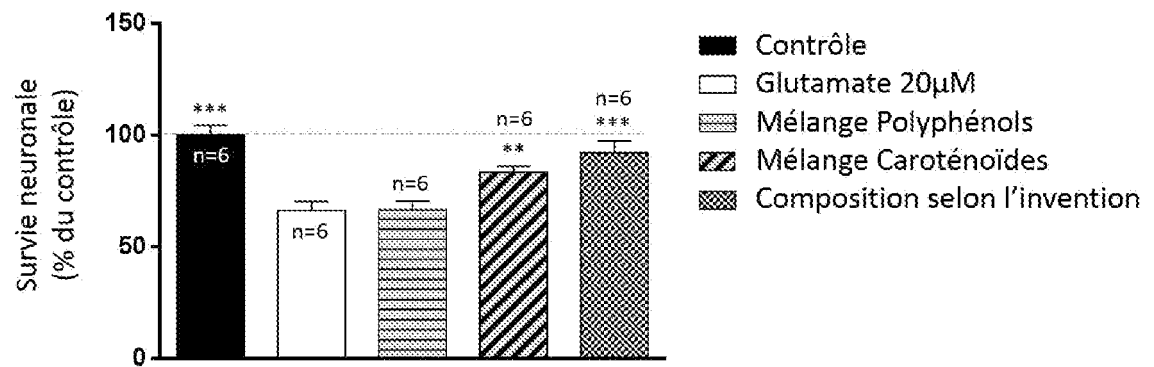
[Fig. 1A]



[Fig. 1B]



[Fig. 2]





**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 881241
FR 2003780

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	FR 3 078 628 A1 (ZINTZ BENOIT [LU]) 13 septembre 2019 (2019-09-13) * revendications * -----	1-21	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		23 décembre 2020	Winger, Rudolf
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2003780 FA 881241**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **23-12-2020**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2019185439	A1	03-10-2019	AUCUN	

EP 3368055	A1	05-09-2018	AU 2016344713 A1	04-05-2017
			CA 3002753 A1	04-05-2017
			EP 3368055 A1	05-09-2018
			FR 3042712 A1	28-04-2017
			JP 2019500001 A	10-01-2019
			KR 20180103836 A	19-09-2018
			SG 11201803492T A	28-06-2018
			US 2018303891 A1	25-10-2018
			WO 2017072219 A1	04-05-2017

FR 3078628	A1	13-09-2019	BE 1026132 A1	16-10-2019
			FR 3078628 A1	13-09-2019
			LU 101135 B1	22-10-2019
