

⑫

BREVET D'INVENTION

B1

⑤④ Composition à base de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa*.

②② Date de dépôt : 04.08.21.

③③ Priorité :

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

○ Demande(s) d'extension :

⑦① Demandeur(s) : *ACTIV'INSIDE Société par actions
simplifiée* — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public
de la demande : 10.02.23 Bulletin 23/06.

④⑤ Date de la mise à disposition du public du
brevet d'invention : 14.06.24 Bulletin 24/24.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche :

Se reporter à la fin du présent fascicule

⑦② Inventeur(s) : GAUDOUT David, REY Stéphane,
LEMAIRE Benoit, DUBREUIL Séverine, MORAS
Benjamin, BORNERIE Mégane, STANISIERE Julien
et DEVULPILLIERES Astrid.

⑦③ Titulaire(s) : *ACTIV'INSIDE Société par actions
simplifiée*.

⑦④ Mandataire(s) : AQUINOV.



Description

Titre de l'invention : Composition à base de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa*

Domaine technique

- [0001] L'invention concerne une composition comprenant un mélange de molécules obtenu (i) d'un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,03% de safranal, mesurée par HPLC, et (ii) d'un extrait de *Cannabis sativa* comprenant du cannabidiol (CBD) ou d'un extrait de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa* et ses utilisations comme produit pharmaceutique, complément alimentaire, ou produit de nutrition, produit cosmétique, ou liquide adapté pour les cigarettes électronique.
- [0002] **Etat de l'art**
- [0003] De nombreuses études cliniques ont mis en évidence l'efficacité d'extrait de safran, en particulier de *Crocus sativus* dans le traitement de la dépression, mais également sur des populations saines présentant des troubles de l'humeur dus à des conditions physiologiques particulières telles que la ménopause ou le syndrome prémenstruel.
- [0004] Plus récemment une étude clinique randomisée en double aveugle a mis en évidence l'efficacité d'un extrait de safran titré à 0,2% de safranal par la méthode HPLC tel que décrit dans le brevet FR 3054443, à la dose de 30mg/ jour, dans l'amélioration de l'humeur chez des sujets sains ainsi que la diminution de la variabilité du rythme cardiaque induite par le stress aigu (Jackson, 2021).
- [0005] Ces différentes études soulignent les bénéfices du safran et l'importance du safranal sur les troubles de l'humeur, la dépression mais également la gestion du stress et de l'anxiété. Or, le stress chronique peut provoquer des effets délétères sur la santé des décennies plus tard, par exemple un risque accru de démence (Wheelan, 2018).
- [0006] D'autres études cliniques ont également montré qu'une supplémentation en safran chez des sujets sains ou chez des patients atteints de déclin cognitif ou de la maladie d'Alzheimer permettait d'améliorer ou de maintenir les performances cognitives par rapport à un placebo, ou avec une efficacité équivalente à celle de médicaments de référence (Avgerinos, 2020).
- [0007] Les extraits de safran connus dans l'art antérieur sont pour la plupart standardisés à 2% de safranal par spectrométrie UV selon la norme ISO 3632-2 :2010 qui surévalue la teneur en safranal de 20 à 50 fois (Garcia-Rodriguez et al., 2017 « *Comparative evaluation of an ISO 3632 method and an HPLC-DAD method for safranal quantity determination in saffron* »). C'est ainsi que de nouveaux extraits dont la teneur est mesurée par HPLC sont récemment apparus sur le marché, tels qu'un extrait commercialisé par la société Pharmactive titré à 0,03% (tel que décrit dans WO

2017/182688), mais encore par la société Activ'Inside titré à au moins 0,2% (tel que décrit dans FR 3054443). Lesdits extraits sont sur des supports maltodextrine ou gomme arabique.

[0008] Toutefois, l'efficacité de ces produits peut encore être améliorée pour permettre de lutter voire prévenir certains troubles tels que la mauvaise humeur, la dépression, l'anxiété, le stress, ou les troubles cognitifs.

[0009] C'est l'objectif de l'invention.

Résumé de l'invention

[0010] Pour y répondre, l'invention propose de combiner un extrait de safran particulier avec du cannabidiol.

[0011] Des études menées chez l'homme ont mis en évidence l'efficacité du cannabidiol (CBD), administré seul, sans Tétrahydrocannabinol (THC), à la dose de 300mg, dans la diminution des symptômes d'anxiété chez des adultes sains mis en situation de stress. A l'inverse, des doses plus faible (100mg) ou plus forte (900mg) ont été sans effet (Zuardi 2017).

[0012] Toutefois, il est connu que le corps humain possède des récepteurs très sensibles aux cannabinoïdes, en particulier les récepteurs CB1 et CB2 qui constituent avec leurs ligands endogènes, le « système endocannabinoïde ». Or, il n'est pas possible de prédire avec une certitude satisfaisante les effets d'une diminution ou d'une augmentation de l'activité du système endocannabinoïde dans une pathologie donnée.

[0013] En effet, pour une pathologie donnée, il a été mis en évidence soit un effet néfaste, soit un effet positif de l'activation des récepteurs dans les tissus et organes concernés par la pathologie. De plus, il a été observé que les niveaux de deux endocannabinoïdes endogènes de CB1 et CB2 (2-AG et anandamide) peuvent varier dans la même direction ou d'une façon totalement opposée (Di Marzo, 2008).

[0014] Par ailleurs, il est suggéré que la crocine, molécule présente dans le safran, pourrait agir comme agoniste des récepteurs CB1 et CB2 (Vafaei, 2020) ; alors qu'une autre étude à montrer que le safran induisait une diminution de l'expression génique des récepteurs CB1 et CB2 (Maccarone, 2016).

[0015] Ainsi, d'après l'état actuel des connaissances de l'homme de l'art, il n'est pas possible de prédire les effets biologiques associés à une administration de cannabinoïde tel que le CBD seule ou en combinaison avec du safran.

[0016] Pourtant, les inventeurs en travaillant sur le safran et le chanvre individuellement, ont de façon surprenante observé qu'un mélange de molécules obtenu d'un extrait de *Crocus sativus* comprenant une fraction volatile riche en terpènes, en particulier au moins 0,03%, préférentiellement au moins 0,2% de safranal mesuré par HPLC et d'un extrait de *Cannabis sativa*, dans un ratio spécifique, permet de réduire très significativement

tivement la dose d'extrait de *Crocus sativus* et/ou la dose d'extrait de *Cannabis sativa* par rapport aux doses nécessaires lorsque l'extrait de *Crocus sativus* ou l'extrait de *Cannabis sativa* est administré seul, et ainsi de répondre à ce besoin.

[0017] Les inventeurs ont également observé que ledit mélange de molécules permet d'améliorer l'effet d'entourage et ainsi d'améliorer la stabilité et la biodisponibilité des molécules présentes dans les extraits de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa*, et par conséquent une meilleure efficacité de doses inférieures aux doses efficaces individuellement.

[0018] Ainsi, l'invention concerne une composition comprenant un mélange de molécules comprenant au moins du safranale et au moins du cannabidiol, préférentiellement obtenu à partir d'extrait *Crocus sativus* et d'extrait de *Cannabis sativa* ou d'extrait de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa*.

[0019] Préférentiellement, l'invention concerne une composition comprenant un mélange de molécules comprenant au moins :

- un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,03% de safranale, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et un extrait de *Cannabis sativa* comprenant au moins un cannabidiol, ou
- un extrait obtenu de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa* comprenant au moins 0,03% de safranale, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC et au moins un cannabidiol.

[0020] Plus préférentiellement, la composition selon l'invention comprend deux principes actifs respectivement à base d'extrait de *Crocus sativus* et d'extrait de *Cannabis sativa*, dans laquelle :

- i. le premier principe actif est un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,03% de safranale, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et
- ii. le deuxième principe actif est un extrait de *Cannabis sativa* comprenant au moins un cannabidiol (CBD).

[0021] Encore plus préférentiellement, l'invention se rapporte à une composition constituée de deux principes actifs (c'est-à-dire sans autre principe actif) et d'au moins un excipient acceptable, dans laquelle :

- i. le premier principe actif est un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,03% de safranale, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et
- ii. le deuxième principe actif est un extrait de *Cannabis sativa* comprenant au moins un cannabidiol (CBD).

- [0022] Selon une variante, la composition selon l'invention comprend un principe actif à base d'extrait de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa* comprenant au moins 0,03% de safran, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et le cannabidiol (CBD).
- [0023] Le cannabidiol est l'un des nombreux cannabinoïdes retrouvés dans le chanvre (*Cannabis sativa*), en particulier il s'agit du deuxième cannabinoïde en termes de concentration, après le tétrahydrocannabinol (THC). Les produits au CBD se sont démocratisés dans le monde et récemment en France, puisque ceux-ci ne sont pas des psychotropes comme peuvent l'être les produits à base de THC.
- [0024] Les extraits comprenant du CBD, en particulier les extraits de *Cannabis sativa* peuvent être différenciés selon leur composition, tels que les extraits de *Cannabis sativa* à spectre complet (ou Full Spectrum CBD), les extraits de *Cannabis sativa* à spectre large (ou CBD Broad Spectrum) ou l'isolat de CBD.
- [0025] Préférentiellement, la présente invention se rapporte à une composition comprenant au moins un extrait de *Cannabis sativa* tel qu'un extrait de *Cannabis sativa* à spectre large, ou l'isolat de CBD.
- [0026] Dans le cadre de leurs travaux, les inventeurs ont identifié un ratio safran/cannabidiol spécifique, particulièrement d'intérêt pour améliorer l'effet d'entourage et réduire les doses de cannabidiol et/ou de safran. Préférentiellement ledit ratio safran/cannabidiol dans la composition est compris entre 0,03/1000 et 0,03/1.
- [0027] Enfin, la présente composition selon l'invention vise à améliorer l'humeur, les performances cognitives ; prévenir et/ou le traiter le stress, l'anxiété, la dépression, les troubles du sommeil, la mémoire, la démence, le déclin cognitif, les troubles digestifs, les troubles articulaires, les troubles érectiles, les troubles de la vision, les troubles liés à la ménopause ou liés au syndrome prémenstruel chez l'être humain ou l'animal et peut être utilisée pour ces effets.
- [0028] D'autres caractéristiques et avantages ressortiront de la description détaillée de l'invention, et des exemples qui vont suivre.

Description détaillée de l'invention

- [0029] Définition
- [0030] Par « isolat de CBD » au sens de l'invention, on entend un extrait de *Cannabis sativa* pur, c'est à dire un extrait issu de fleur, feuille, graine et tige de *Cannabis sativa* dans lequel le CBD est isolé de tous les autres cannabinoïdes. L'isolat comprend alors un taux très élevé de CBD d'au moins 90%, préférentiellement au moins 95%, plus préférentiellement au moins 98%, encore plus préférentiellement au moins 99%.
- [0031] Par « extrait de *Cannabis sativa* à spectre large » ou « CBD à spectre large » ou « Broad Spectrum CBD » au sens de l'invention, on entend un extrait de toutes les

parties (plante entière) de *Cannabis sativa* c'est-à-dire les fleurs, feuilles, graines et tiges, l'extrait comprenant d'autres cannabinoïdes en plus du CBD, tels que le cannabidol (CBN), le cannabigérol (CBG), le cannabichromène (CBC) à l'exclusion du Tétrahydrocannabinol (THC). Par « exclusion de Tétrahydrocannabinol », on entend au sens de l'invention une quantité de THC d'au plus 0,2% en poids de matière sèche par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*, préférentiellement d'au plus 0,1%, plus préférentiellement d'au plus 0%. Cet extrait permet également de présenter l'effet d'entourage.

- [0032] Par « cannabidol » ou « CBD » au sens de l'invention, on entend un cannabinoïde présent dans l'extrait de *Cannabis sativa*, en particulier un phytocannabinoïde bicyclique lipophile de formule $2-[(1R,6R)-6\text{-isopropényl-3-méthylcyclohex-2-én-1-yl}]-5\text{-pentylbenzène-1,3-diol}$; mais également son précurseur l'acide cannabidiolique, ou cannabidiol-acide (CBDA) ; mais également le CBC (cannabichromène), le CBG (cannabigerol) ou le CBN (cannabinol). Le CBDA est transformé en CBD par un processus de décarboxylation. Tous deux ne présentent pas d'effet psychoactif mais présentent un effet d'entourage.
- [0033] Par « effet d'entourage » au sens de l'invention, on entend l'interaction particulière des différents terpènes, polyphénols et cannabinoïdes à l'exclusion du THC permettant de moduler l'ensemble des effets de *Cannabis sativa* sur l'organisme.
- [0034] Par « poids total de la matière sèche de l'extrait » au sens de l'invention, la matière sèche est ce que l'on obtient lorsqu'on retire l'eau de la composition ou de l'extrait, elle peut être obtenue par perte à la dessiccation à 105°C. Le produit sec obtenu pour être sous forme solide ou liquide (dans le cas des extraits ou composition huileuse).
- [0035] Par « excipient acceptable » au sens de l'invention on entend tout composé permettant de faciliter la mise en forme de la composition et ne modifiant pas la nature de l'activité biologique des deux principes actifs. Un excipient acceptable peut être un solvant, tampon, solution saline, plastifiant, lubrifiant, milieu de dispersion, agents retardant ou augmentant l'absorption, agent d'écoulement, agent isotonique, agent antioxydant, agent chélatant. Par exemple, il peut s'agir d'excipients pharmaceutiquement acceptables qui sont choisis selon la forme pharmaceutique et le mode d'administration souhaité, parmi les excipients habituels et connus de l'homme du métier et apte à un usage humain et/ou vétérinaire. L'excipient sera ainsi choisi en fonction de la voie d'administration, par exemple approprié pour une administration orale, intraveineuse, intramusculaire, topique etc. Enfin, il peut s'agir d'excipient acceptable dans les produits de nutrition, tels que les dextrines, la maltodextrine, le sucre, la silice, la glycérine, des matières grasses, des cires végétales, des huiles végétales hydrogénées ou non hydrogénées dont par exemple l'huile de chanvre, des protéines, des

peptides, alginates, phospholipides, des polyols (par exemple sorbitol ou maltitol), l'amidon, la cellulose, le carbonate de calcium ou de magnésium, ou la gomme arabique.

[0036] Par « extrait de » au sens de l'invention, on entend au moins une molécule, préférentiellement un ensemble de molécules, obtenue(s) à partir de *Crocus sativus*, ou de *Cannabis sativa*, ou de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa*. La matière première peut-être les feuilles et/ou les fleurs et/ou les tiges et/ou les graines et/ou les stigmates et/ou les pétales, préférentiellement la matière première est les stigmates et/ou pétales et/ou fleurs de *Crocus sativus* et les fleurs, feuilles, graines et tiges de *Cannabis sativa*. Ainsi, dans le contexte de l'invention, la composition peut comprendre un mélange d'extrait de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa* ou un extrait issu d'un mélange de *Crocus sativus* et *Cannabis sativa*.

[0037] Par « prévention » au sens de l'invention, on entend la réduction à un degré moindre du risque ou de la probabilité d'occurrence d'un phénomène donné, par exemple la mauvaise humeur, la dépression, le stress ou l'anxiété.

[0038] Par « traitement » au sens de l'invention, on entend une diminution de la progression de la maladie, une stabilisation, une inversion ou régression, voire une interruption ou inhibition de la progression de la dépression, de troubles du sommeil, de la démence, de troubles digestifs, de troubles articulaires, de troubles érectiles, de troubles de la vision ou de troubles liés à la ménopause ou liés au syndrome prémenstruel. Dans le contexte de l'invention, ces termes s'appliquent également sur un ou plusieurs symptômes desdites maladies de la présente invention.

[0039] Composition

[0040] La présente invention a donc pour objet une composition comprenant un mélange de molécules comprenant au moins :

- un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,03% de safranal, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et un extrait de *Cannabis sativa* comprenant au moins un cannabidiol, ou
- un extrait obtenu de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa* comprenant au moins 0,03% de safranal, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC et au moins un cannabidiol.

[0041] En particulier, la composition comprend deux principes actifs, dans laquelle :

- a. le premier principe actif est un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,03% de safranal, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et
- b. le deuxième principe actif est un extrait de *Cannabis sativa* comprenant au

moins un cannabidiol (CBD).

- [0042] Selon une variante préférée, la composition est constituée de deux principes actifs (c'est-à-dire sans autre principe actif) et au moins un excipient acceptable, dans laquelle :
- a. le premier principe actif est un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,03% de safranal, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et
 - b. le deuxième principe actif est un extrait de *Cannabis sativa* comprenant au moins un cannabidiol (CBD).
- [0043] L'extrait de *Crocus sativus* est obtenu préférentiellement à partir des stigmates et/ou pétales et/ou fleurs de *Crocus sativus* comprenant du safranal, en particulier au moins 0,03%, préférentiellement au moins 0,05%, plus préférentiellement au moins 0,1%, encore plus préférentiellement au moins 0,2% de safranal en poids par rapport au poids total de la matière sèche, ladite concentration étant mesurée par méthode HPLC.
- [0044] L'extrait de *Crocus sativus* peut également comprendre, préférentiellement, d'autres molécules telles que :
- au moins 2% de crocines en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC et pouvant être considéré comme la somme de la trans-crocin-4 (crocin majoritaire), trans-crocin-3, trans-crocin-2', cis-crocin-4, trans crocin-2, and trans-crocin-1, et/ou
 - des flavonoïdes dérivés du kaempferol et/ou des dérivés de la picrocrocine et/ou des terpènes à l'exclusion du safranal.
- [0045] Les flavonoïdes dérivés du kaempferol représentent préférentiellement au moins 500 ppm en poids de matière sèche de l'extrait, mesuré par méthode HPLC.
- [0046] Les dérivés de la picrocrocine représentent préférentiellement au moins 0,5% en poids de matière sèche de l'extrait, mesurée par méthode HPLC.
- [0047] Les terpènes à l'exclusion du safranal, représentent préférentiellement au moins 0,03% en poids de matière sèche de l'extrait, mesurée par méthode HPLC.
- [0048] Par « extrait de safran » on entend au sens de l'invention un extrait obtenu à partir des stigmates et/ou pétales et/ou fleurs de *Crocus sativus*, en particulier au moins une molécule ou un ensemble de plusieurs molécules issue(s) des stigmates et/ou pétales et/ou fleurs comprenant du safranal. Il peut s'agir d'une sélection spécifique de molécules natives présentes dans la plante ou de molécules obtenues par tout type de transformation desdites molécules natives. La matière première utilisée pour obtenir l'extrait est les stigmates et/ou pétales et/ou fleurs de *Crocus sativus*.
- [0049] Préférentiellement, l'extrait de *Crocus sativus* de la composition selon l'invention est encapsulé soit dans une phase aqueuse soit dans une phase grasse (par exemple huile végétale).

- [0050] Selon un mode de réalisation préféré l'extrait de *Crocus sativus* a également subi un traitement thermique après son encapsulation d'au moins 2 heures à une température comprise entre 30°C et 95°C.
- [0051] Lorsque l'extrait de *Crocus sativus* est uniquement encapsulé, l'agent pour encapsuler l'extrait est choisi parmi la gomme arabique, les cyclodextrines ou des matières grasses, les cires végétales, les huiles végétales hydrogénées ou non hydrogénées, l'huile, préférentiellement l'huile de chanvre, les protéines, les peptides, les dextrines, alginates, phospholipides.
- [0052] Selon une variante, l'extrait de *Crocus sativus* a été obtenu par un procédé qui comprend une étape qui consiste à simultanément imprégner et encapsuler l'extrait de *Crocus sativus* dans la solution d'extraction et dans un support choisi parmi des dextrines, de la maltodextrine, des sucres, de la silice, de la gomme arabique, glycérine, des matières grasses, des cires végétales, des huiles végétales hydrogénées ou non hydrogénées dont par exemple l'huile de chanvre, des protéines, des peptides, dextrines, alginates, phospholipides plus préférentiellement la maltodextrine. Ledit extrait a également préférentiellement subi un traitement thermique après l'imprégnation et encapsulation d'au moins 2 heures à une température comprise entre 30°C et 95°C.
- [0053] Lorsque l'extrait est imprégné sur un support, les pourcentages de molécules présentes dans l'extrait sont donnés en poids de matière sèche de l'extrait incluant le support.
- [0054] Plus préférentiellement, l'extrait de *Crocus sativus* est un extrait obtenu selon le procédé décrit dans le brevet FR 3054443, incorporé par référence.
- [0055] Ainsi, l'extrait est obtenu par la mise en œuvre des étapes suivantes réalisée à partir de matière première de *Crocus sativus* :
- Eventuellement séchage,
 - Broyage, préférentiellement entre 50 et 500 µm,
 - Extraction aqueuse ou hydroalcoolique ou avec un solvant organique ou avec une phase grasse de préférence de l'huile végétale,
 - Imprégnation et/ou encapsulation de l'extrait obtenu dans la solution d'extraction sur un support,
 - Traitement thermique, préférentiellement d'au moins 2 heures à une température comprise entre 30°C et 95°C.
- [0056] L'étape de traitement thermique peut éventuellement être réalisée à tout moment de ce procédé tel que :
- Entre l'étape de séchage et de broyage, ou
 - Entre l'étape de broyage et d'extraction, ou
 - Entre l'extraction et l'étape d'imprégnation et encapsulation, ou

- Préférentiellement après l'étape d'imprégnation et encapsulation.
- [0057] Selon un mode de réalisation particulièrement adapté, l'étape de traitement thermique dans la mise en œuvre de ce procédé est une étape de traitement thermique dans une étuve ou une cuve pendant au moins 2 heures, encore plus préférentiellement pendant au moins 24 heures à une température comprise entre 30°C et 95°C, encore plus préférentiellement à une température comprise entre 30°C et 60°C.
- [0058] Le broyage peut être réalisé par tout moyen adapté connu, notamment par un broyeur à couteau, à broches ou à marteau, préférentiellement un broyeur à broches.
- [0059] L'étape d'extraction peut être réalisée par tout moyen adapté connu. Dans le cas d'une extraction aqueuse, la matière broyée est introduite dans l'eau à raison de 50g/L.
- [0060] Dans le cas d'une extraction hydroalcoolique, le solvant peut être notamment de l'éthanol, préférentiellement de l'éthanol à 60% v/v. La matière broyée est introduite dans la solution hydroalcoolique à raison de 50g/L.
- [0061] Dans le cas d'une extraction avec un solvant organique, le solvant peut être notamment du méthanol ou de l'acétate d'éthyle, préférentiellement du méthanol à 30% v/v. La matière broyée est introduite dans le solvant organique à raison de 100g/L.
- [0062] Après extraction, le procédé peut également comprendre une étape d'acidification. Cette étape consiste en l'ajout d'acide dans le solvant aqueux ou hydroalcoolique. Elle permet de diminuer le pH de la solution d'extraction entre 3 et 5. Elle peut être notamment réalisée dans les conditions suivantes : ajout d'acide citrique ou acide chlorhydrique dans le solvant hydroalcoolique pour ajuster le pH à 4.
- [0063] Dans le cas d'une extraction avec une phase grasse, la phase grasse peut être notamment de l'huile d'olive, de l'huile de chanvre, de l'huile de coco, de l'huile de tournesol ou de l'huile de colza. La solution peut être chauffée à au moins 60°C. Selon un mode de réalisation préféré, une telle extraction peut permettre d'obtenir un extrait de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa*.
- [0064] L'étape d'imprégnation et d'encapsulation simultanément sur le support consiste en l'ajout d'un agent de charge dans la solution d'extraction, c'est-à-dire à l'état liquide. Plus préférentiellement une telle étape est également mise en œuvre simultanément avec l'étape d'extraction ce qui permet de piéger les molécules de safranal d'une part et de crocines d'autre part lors de l'extraction. Le piégeage des molécules de safranal ayant pour conséquence d'obtenir un extrait fortement concentré en safranal d'au moins 0,2% mesuré par HPLC et encapsulé permettant une meilleure stabilité à la fois du safranal et des crocines.
- [0065] Le support ou agent de charge ou excipient peut être notamment choisi parmi les constituants suivants : maltodextrine, sucre, silice, gomme arabique, des cyclodextrines ou des matières grasses, cires végétales, huiles végétales hydrogénées ou non hy-

drogénées dont par exemple l'huile de chanvre, des protéines, des peptides, dextrines, alginates, phospholipides préférentiellement la maltodextrine. Des antioxydants et/ou des agents chélatants peuvent être ajoutés pour permettre une meilleure stabilité des molécules d'intérêt. Cette étape consiste en l'agitation à haute vitesse de la solution d'extraction contenant l'agent de charge de l'excipient ou du support.

- [0066] Une double émulsion peut également être envisagée avec des agents tensio-actifs connus de l'homme de l'art pour permettre une solubilisation dans de l'eau de l'extrait initialement encapsulé ou microencapsulé constituant ainsi une double encapsulation ou microencapsulation. La microencapsulation permet de protéger les substances actives au sein de particules de tailles comprises entre 1µm et 1000 µm, préférentiellement entre 1 µm et 500µm et plus préférentiellement entre 5µm et 100µm, encore plus préférentiellement entre 5µm et 50µm.
- [0067] Les molécules issues du deuxième principe actif présent dans la composition selon l'invention est obtenu à partir de chanvre, en particulier de *Cannabis sativa*. Celui-ci contient différents métabolites d'intérêt, qui peuvent être classés en trois grandes familles : les cannabinoïdes (dits « phytocannabinoïdes »), les terpènes et les polyphénols.
- [0068] Les cannabinoïdes de *Cannabis sativa* incluent notamment le THC et le CBD et vont agir sur les récepteurs CB1 et CB2. CB1 est majoritairement localisé au niveau du système nerveux central et des terminaisons nerveuses périphériques, alors que CB2 est essentiellement retrouvé dans les cellules du système immunitaire et la rate.
- [0069] Le THC est le composant à l'origine des effets psychotropes du cannabis, conférant des effets d'euphorie et de relaxation. Cependant, la consommation de THC induit aussi une altération des fonctions cognitives. A la différence du THC, le CBD ne possède pas d'effets psychotropes malgré des effets bien-être tels que la réduction du stress, la détente, ou encore l'amélioration du sommeil. Il aide également à supporter certaines douleurs chroniques. Par ailleurs, le CBD, consommé avant la consommation de THC, serait capable d'atténuer les effets euphorisants du THC mais également de contre-carrer ses effets délétères tels que l'altération des performances psychomotrices, l'anxiété et la psychose.
- [0070] Préférentiellement, l'extrait de *Cannabis sativa* selon l'invention est un extrait de *Cannabis sativa* à spectre large ou un isolat de CBD.
- [0071] Ainsi, il ne comprend pas de THC, c'est-à-dire que la quantité de THC présente dans ledit extrait est d'au plus 0,2%, de façon la plus préférée d'au plus 0%.
- [0072] Préférentiellement, l'extrait de *Cannabis sativa* selon l'invention comprend au moins 90% de cannabidiol ou entre 0,1% et 50% de cannabidiol, plus préférentiellement entre 0,1% et 10% de cannabidiol exprimé en en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*.

- [0073] L'extrait de *Cannabis sativa* comprend également des terpènes.
- [0074] Parmi les terpènes présents dans la majorité des variétés de *Cannabis sativa*, on peut citer le monoterpène myrcène (ci-après dénommé myrcène) ainsi que les sesquiterpènes β -caryophyllène et α -humulène. Les monoterpènes α -pinène, le limonène et le linalool, de même que le sesquiterpène bisabolol, sont également des terpènes communs. Ledit extrait de *Cannabis sativa* ne comprend pas de safranal.
- [0075] Préférentiellement, l'extrait de *Cannabis sativa* comprend au moins 0,001% de terpènes, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*, plus préférentiellement au moins 0,01% de terpènes, encore plus préférentiellement au moins 0,05% de terpènes.
- [0076] Selon un mode particulièrement préféré, il comprend entre 0,1% et 10% de cannabidiol et au moins 0,001% de terpènes en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*, plus préférentiellement au moins 0,01% de terpènes, encore plus préférentiellement au moins 0,05% de terpènes.
- [0077] Parmi la multitude de terpènes présents dans *Cannabis sativa*, l'extrait de *Cannabis sativa* présent dans la composition selon l'invention, comprend le myrcène, celui-ci représente préférentiellement au moins 5ppm, plus préférentiellement au moins 100 ppm, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*.
- [0078] En outre, les terpènes majoritairement présents dans l'espèce *Cannabis sativa* ne sont pas retrouvés dans l'espèce *Crocus sativus*, en particulier le myrcène n'est pas présent dans l'extrait de *Crocus sativus*, présent dans la composition selon l'invention.
- [0079] Les derniers métabolites d'intérêt présents dans *Cannabis sativa* sont les polyphénols. Le chanvre comporte une vingtaine de flavonoïdes différents, dont certains lui sont spécifiques comme les cannflavines A et B (connus pour leurs propriétés anti-inflammatoires). On peut également retrouver des quercétines, du kaempférol, des catéchines, ou encore de la lutéoline connus pour leurs propriétés nootropiques. Les polyphénols présents dans *Cannabis sativa* contribuent également, avec les cannabinoïdes et les terpènes, à l'effet d'entourage.
- [0080] Pour obtenir la composition selon l'invention, l'extrait de *Crocus sativus* est mélangé avec l'extrait de *Cannabis sativa* et éventuellement au moins un excipient ou l'extrait est issu d'un mélange de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa* et éventuellement au moins un excipient.
- [0081] Selon un objet particulièrement d'intérêt et préféré, le ratio safranal/cannabidiol dans la composition est compris entre 0,03/1000 et 0,03, préférentiellement entre 0,03/100 et 0,03, plus préférentiellement celui-ci est compris entre 0,03/25 et 0,03. Un tel ratio permet d'améliorer encore plus les effets synergiques observés entre l'extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,2% de safranal, mesuré par HPLC et l'extrait de *Cannabis sativa*. En particulier, il permet d'obtenir un effet d'entourage amélioré ce

qui, permet de réduire très significativement la dose de CBD et/ ou la dose d'extrait de *Crocus sativus*, en particulier de safranal, par rapport aux doses nécessaires lorsque le CBD ou l'extrait de *Crocus sativus* est administré seul.

[0082] Plus préférentiellement, la composition selon l'invention présente un ratio safranal/myrcène supérieur à 0,03 préférentiellement supérieur à 0,1, plus préférentiellement supérieur à 1.

[0083] La composition selon l'invention peut être préparée par la mise en œuvre des étapes suivantes :

- a. préparation de l'extrait de *Crocus sativus* tel que décrit précédemment,
- b. préparation de l'extrait de *Cannabis sativa* tel que décrit précédemment,
- c. mélange des deux extraits,
- d. ajout d'un agent antioxydant
- e. éventuellement, une étape d'encapsulation des deux principes actifs et de l'agent antioxydant.

[0084] Selon une variante, la composition selon l'invention peut être préparée par la mise en œuvre des étapes suivantes :

- a. préparation de l'extrait de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa* de façon simultanée,
- b. ajout d'un agent antioxydant,
- c. éventuellement, une étape d'encapsulation dudit extrait et de l'antioxydant.

[0085] La composition selon l'invention peut également comprendre un agent antioxydant (ou antioxydant) et/ou chélatant choisi parmi les substances suivantes : acide ascorbique E300, α -tocophérol (vitamine E E306), E309, extrait de romarin E392, extrait de *crocus sativus* (et plus particulièrement de pétales) contenant des flavonols, et plus particulièrement des kaempférols, BHA E320, BHT E321, E330 et de l'acide citrique ou l'EDTA ou des protéines en tant qu'agent chélateurs. Les protéines sont préférentiellement choisies parmi des extraits protéiques de son de riz, de germe de blé hydrolysé, de son d'orge, de son d'avoine, hydrolysate de protéine de soja tel que décrit par Mallory E Walters et al. 2018 « Potential of Food Hydrolyzed Proteins and Peptides to Chelate Iron or Calcium and Enhance their Absorption ». L'agent antioxydant et/ou le chélatant permet ainsi de stabiliser et conserver dans le temps le safranal, les crocines, le CBD, les terpènes et les polyphénols présents dans la composition afin de maintenir dans le temps les effets biologiques associés, y compris les effets synergiques en combinaison.

[0086] Préférentiellement, l'antioxydant est présent dans la composition selon l'invention de façon à ce que le ratio d'antioxydant sur safranal soit de 1/100 à 10/1, en poids de matière sèche de safranal, mesuré par analyse HPLC.

[0087] L'antioxydant et/ou le chélatant représente préférentiellement 0,01g/100g de crocines

à 25g/100g en poids de matière sèche de crocines, mesuré par méthode HPLC.

[0088] A titre d'exemple, la vitamine antioxydante peut être la vitamine C et/ou la vitamine E.

[0089] A titre d'exemple, les polyphénols issus de l'extrait de *Crocus sativus* et/ou de *Cannabis sativa* peuvent être des flavonoïdes tels que les cannflavines A et B, la quercétine, le kaempférol, les catéchines et/ou la lutéonine.

[0090] La composition selon l'invention peut se présenter sous une forme sèche, liquide ou gel.

[0091] Préférentiellement, la composition selon l'invention se présente sous forme de liquide, de liquide huileux, de liquide pour cigarette électronique, de poudre, de capsule molle, de gélule, de comprimé, de stick, de sachet, de « gummies » (gommes à mâcher), de crème, de lotion, d'huile, de gel, de patch transdermique, de plat préparé, de boisson.

[0092] La composition selon l'invention peut éventuellement comprendre d'autres composants adaptés connus, tels que des excipients, sélectionnés en fonction de la forme et de l'utilisation envisagée de la composition.

[0093] Selon un objet préféré, la composition comprend au moins 15mg d'extrait de *Crocus sativus* et au moins 3 mg de CBD. Préférentiellement, ladite composition est administrée par jour ou par prise à un être humain.

[0094] Ladite composition peut être administrée par exemple en une ou deux prises.

[0095] La composition peut être utilisée dans de nombreuses applications. Ainsi l'invention a pour objet une composition selon l'invention pour son utilisation dans le traitement ou la prévention de la dépression et l'anxiété, le stress ou encore pour prévenir ou traiter les troubles de l'humeur (troubles pathologiques de l'humeur), les troubles de la mémoire, les troubles érectiles, les troubles liés à la ménopause ou liés au syndrome prémenstruel, les troubles du sommeil, les troubles digestifs, les troubles articulaires, les troubles de la vision, la démence, le déclin cognitif (troubles pathologiques du déclin cognitif) chez l'être humain ou l'animal.

[0096] La composition peut également améliorer l'humeur non pathologique, les performances cognitives, la mémoire et le déclin cognitif non pathologique lié à l'âge chez l'être humain ou l'animal.

[0097] L'invention est à présent illustrée par des exemples non limitatifs de compositions selon l'invention.

Exemples

[0098] Exemple 1 – Composition selon l'invention

[0099] Un premier exemple de composition selon l'invention est obtenu par la mise en œuvre du procédé consistant en la mise en œuvre des étapes suivantes :

- a. Obtention d'un extrait de *Crocus sativus* selon le procédé décrit dans le brevet FR 3054443
- b. Obtention d'un extrait de *Cannabis sativa* par la mise en œuvre des étapes suivantes :
 - un procédé d'extraction par solvants organiques tel que l'éthanol ou par un mélange hydroalcoolique tel que décrit dans Glivar et al., 2020 ou par l'intermédiaire de CO₂ supercritique tel que décrit par Nogueira et al., 2018 ou encore, de par sa nature lipophile, par une huile de préférence végétale telle que l'huile d'olive tel que décrit dans Casiraghi et al., 2018.
 - la décarboxylation du CBDA par l'application d'un procédé thermique durant ou après extraction, par des température de 100 à 140°C (le procédé thermique visant à décarboxyler le CBDA peut également être appliqué sur la matière première, avant extraction). L'extraction à l'huile peut aussi faire intervenir cette décarboxylation par un chauffage de l'huile à une température au moins égale à 110°C pendant un minimum de 40min.
- c. Mélange des extraits de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa* obtenus respectivement lors des étapes a et b.

[0100] La composition comprend alors les caractéristiques suivantes, pour une dose journalière :

- 15 mg d'extrait de *Crocus sativus* titré à 0,2% de safranal mesuré par HPLC, soit l'équivalent de 0,03mg de safranal,
- 10 mg d'un extrait de *Cannabis sativa* titré à 10% de CBD et 0,2% de myrcène, soit l'équivalent de 1mg de CBD et 0,02 mg de myrcène.

[0101] Exemple 2 – Composition selon l'invention

[0102] Un deuxième exemple de composition selon l'invention est obtenu par la mise en œuvre du procédé consistant en la mise en œuvre des étapes suivantes :

- a. extraction et chauffage dans un corps gras de façon simultanée, de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa*, à une température minimale de 80°C,
- b. obtention d'un extrait du mélange de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa*.

[0103] La composition comprend alors les caractéristiques suivantes :

- 10 mg de safran titré à 0,03% de safranal mesuré par HPLC, soit l'équivalent de 0,003mg de safranal
- 26,3 mg d'un isolat de *Cannabis sativa* titré à 95% de CBD et 0,038% de myrcène, soit l'équivalent de 25mg de CBD et 0,01 mg de myrcène
- 0,03µg d'extrait de romarin.

[0104] Exemple 3 – Composition selon l'invention

[0105] Un troisième exemple de composition selon l'invention est obtenu par la mise en œuvre de l'un des procédés décrits dans les exemples 1 et 2.

[0106] La composition comprend alors les caractéristiques suivantes :

- 10 mg d'un extrait de *Crocus sativus* titré à 0,2% de safranal mesuré par HPLC, soit l'équivalent de 0,02mg de safranal
- 26,3 mg d'un isolat de *Cannabis sativa* titré à 95% de CBD et 0,038% de myrcène, soit l'équivalent de 25mg de CBD et 0,01 mg de myrcène
- 0,3µg d'extrait de romarin

[0107] Exemple 4 – Composition selon l'invention

[0108] Un quatrième exemple de composition selon l'invention est obtenu par la mise en œuvre de l'un des procédés décrits dans les exemples 1 et 2.

[0109] La composition comprend alors les caractéristiques suivantes :

- 10 mg d'un extrait de *Crocus sativus* titré à 0,2% de safranal mesuré par HPLC, soit l'équivalent de 0,02mg de safranal
- 150 mg d'un isolat de *Cannabis sativa* titré à 10% de CBD et 0,32% de myrcène, soit l'équivalent de 15mg de CBD et 0,48 mg de myrcène
- 15µg de vitamine E (α -tocophérol)

[0110] Exemple 5 – Composition selon l'invention

[0111] Un cinquième exemple de composition selon l'invention est obtenu par la mise en œuvre de l'un des procédés décrits dans les exemples 1 et 2.

[0112] La composition comprend alors les caractéristiques suivantes :

- 10 mg d'un extrait de *Crocus sativus* titré à 0,2% de safranal mesuré par HPLC, soit l'équivalent de 0,02mg de safranal
- 20,2 mg d'un isolat de *Cannabis sativa* titré à 99% de CBD, soit l'équivalent de 20mg de CBD
- 3µg de vitamine E (α -tocophérol)

[0113] Exemple 6 – Composition nutritionnelle selon l'invention

[0114] Un sixième exemple de composition selon l'invention est obtenu par l'incorporation de la composition selon l'exemple 1 dans une recette de cookies au chocolat, consommés par l'Homme à raison de 2 cookies par jour.

[0115] Ladite recette consiste, pour 10 cookies, en :

- 200g de farine
- 10g de levure chimique
- 40g de poudre de coco
- 125g de pépites de chocolat (noir ou lait, selon vos goûts)
- 80g de sucre
- 1 œuf
- 120g de beurre

[0116] Exemple 7 – Composition de liquide pour cigarette électronique selon l'invention

[0117] Un septième exemple de composition selon l'invention est obtenu par l'incorporation de la composition selon l'exemple 1 dans une formule de liquide pour cigarette électronique destiné à l'Homme à raison de 2 ml de liquide par jour.

[0118] Ladite formule de liquide pour cigarette électronique consiste, pour 1 flacon de 10 ml, en :

- 8 ml de propylène glycol,
- 1 ml de glycérine végétal
- 0,5 g d'arômes alimentaires
- 100 mg de nicotine
- Ethanol et/ou eau déminéralisée : qsp 10 ml.

[0119] Exemple 8 – Composition de liquide pour cigarette électronique selon l'invention

[0120] Un huitième exemple de composition selon l'invention est obtenu par l'incorporation de la composition selon l'exemple 1 dans une formule de liquide pour cigarette électronique destiné à l'Homme à raison de 2 ml de liquide par jour.

[0121] Ladite formule de liquide pour cigarette électronique consiste, pour 1 flacon de 10 ml, en :

- 8 ml de propylène glycol,
 - 1 ml de glycérine végétal
 - 0,5 g d'arômes alimentaires
- Ethanol et/ ou eau déminéralisée : qsp 10 ml.

Revendications

- [Revendication 1] Composition comprenant un mélange de molécule comprenant au moins :
- un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,03% de safranal, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et un extrait de *Cannabis sativa* comprenant au moins un cannabidiol, ou
 - un extrait obtenu de *Crocus sativus* et de *Cannabis sativa* comprenant au moins 0,03% de safranal, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC et au moins un cannabidiol,
- ledit extrait de *Cannabis sativa* comprenant au plus 0,2% de Tétrahydrocannabinol (THC) en poids de matière sèche par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*, caractérisée en ce que le ratio safranal/cannabidiol dans la composition est compris entre 0,03/1000 et 0,03.
- [Revendication 2] Composition selon la revendication précédente, caractérisé en ce que la composition comprend au moins deux principes actifs, dans laquelle :
- i. le premier principe actif est un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,03% de safranal, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et
 - ii. le deuxième principe actif est un extrait de *Cannabis sativa* comprenant au moins un cannabidiol.
- [Revendication 3] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'extrait de *Cannabis sativa* est un extrait de *Cannabis sativa* à spectre large ou un isolat de CBD.
- [Revendication 4] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait de *Cannabis sativa* comprend :
- entre 0,1% et 10% de cannabidiol, exprimé en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*, ou
 - au moins 90% de cannabidiol, exprimé en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*.

- [Revendication 5] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'extrait de *Cannabis sativa* comprend entre 0,1% et 10% de cannabidiol et au moins 0,001% de terpènes, en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*.
- [Revendication 6] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les terpènes représentent au moins 0,01% en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Cannabis sativa*.
- [Revendication 7] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les terpènes comprennent au moins des myrcènes.
- [Revendication 8] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait de *Crocus sativus* est un extrait de stigmates et/ou pétales et/ou fleurs de *Crocus sativus*.
- [Revendication 9] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'extrait de *Crocus sativus* comprend
- a. au moins 2% de crocines en poids par rapport au poids total de la matière sèche de l'extrait de *Crocus sativus*, mesurée par HPLC, et/ou
 - b. des flavonoïdes dérivés du kaempferol et/ou des dérivés de la picrocrocine et/ou des terpènes à l'exclusion du safranal.
- [Revendication 10] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'extrait de *Crocus sativus* est encapsulé avec un agent choisi parmi la gomme arabique, les cyclodextrines, des matières grasses, les cires végétales, les huiles végétales hydrogénées ou non hydrogénées, l'huile de chanvre, les protéines, les peptides, les dextrines, alginates, phospholipides.
- [Revendication 11] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'extrait de *Crocus sativus* est susceptible d'être obtenu par un procédé comprenant une extraction aqueuse ou hydroalcoolique ou avec un solvant organique ou une phase grasse, une étape d'encapsulation de l'extrait avec un agent dans la solution d'extraction et une étape de traitement thermique d'au moins 2 heures à une température comprise entre 30°C et 95°C.
- [Revendication 12] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ratio safranal/cannabidiol est compris entre 0,03/100 et 0,03.

- [Revendication 13] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend également un agent antioxydant.
- [Revendication 14] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend au moins 15mg d'extrait de *Crocus sativus* et au moins 3 mg de CBD.
- [Revendication 15] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition se présente sous une forme sèche, liquide ou gel.
- [Revendication 16] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de liquide, de liquide huileux, de liquide pour cigarette électronique, de poudre, de capsule molle, de gélule, de comprimé, de stick, de sachet, de gommes à mâcher, de crème, de lotion, d'huile, de gel, de patch transdermique, de plat préparé ou de boisson.
- [Revendication 17] Composition selon l'une des revendications précédentes pour son utilisation dans l'amélioration de l'humeur, des performances cognitives ; la prévention et/ou le traitement du stress, de l'anxiété, de la dépression, des troubles du sommeil, de la mémoire, de la démence, du déclin cognitif, des troubles digestifs, des troubles articulaires, des troubles érectiles, des troubles de la vision, des troubles liés à la ménopause ou liés au syndrome prémenstruel chez l'être humain ou l'animal.

RAPPORT DE RECHERCHE

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

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

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

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

CONDITIONS D'ETABLISSEMENT DU PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

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

☐ Le demandeur a maintenu les revendications.

☒ Le demandeur a modifié les revendications.

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

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

☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITES DANS LE PRESENT RAPPORT DE RECHERCHE

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

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

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

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

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

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

WO 2018/020013 A1 (ACTIV'INSIDE [FR])
1 février 2018 (2018-02-01)

EP 3 446 678 A1 (PHARMACTIVE BIOTECH
PRODUCTS S L [ES])
27 février 2019 (2019-02-27)

Jackson Philippa A ET AL: "Effects of
Saffron Extract Supplementation on Mood,
Well-Being, and Response to a Psychosocial
Stressor in Healthy Adults: A Randomized,
Double-Blind, Parallel Group, Clinical
Trial",
Frontiers in nutrition (Lausanne),
1 janvier 2020 (2020-01-01), pages
606124-606124, XP055905169,
Switzerland
DOI: 10.3389/fnut.2020.606124
Extrait de l'Internet:
URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/artic
les/PMC7882499/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7882499/)
[extrait le 2022-03-24]

WO 2018/173049 A1 (KANABO RES LTD [IL])
27 septembre 2018 (2018-09-27)

WO 2020/146383 A1 (COLUMBIA CARE LLC [US])
16 juillet 2020 (2020-07-16)

FERBER SARI GOLDSTEIN ET AL: "The
"Entourage Effect": Terpenes Couple with
Cannabinoids for the Treatment of Mood
Disorders and Anxiety Disorders",
CURRENT NEUROPHARMACOLOGY,
vol. 18, no. 2,
1 février 2020 (2020-02-01), pages 87-96,
XP055855138,
NL
ISSN: 1570-159X, DOI:
10.2174/1570159X17666190903103923
Extrait de l'Internet:
URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/artic
les/PMC7324885/pdf/CN-18-87.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7324885/pdf/CN-18-87.pdf)

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

NEANT

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