(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

COURBEVOIE

(11) **N° de publication :** ***3 110 404***

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

(21) **N° d'enregistrement national :** **20 05201**

(51) Int Cl[8] : ***A 61 K 36/896*** *(2019.12), A 61 K 31/11, 36/06, A 23 L 33/105, A 61 P 1/00*

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 20.05.20.

(30) **Priorité :**

(43) **Date de mise à la disposition du public de la demande :** 26.11.21 Bulletin 21/47.

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

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

( ) **Demande(s) d'extension :**

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

(72) **Inventeur(s) :** GAUDOUT David, REY Stéphane, LEMAIRE Benoit, DE VULPILLIERES Astrid et POURTAU Line.

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

(74) **Mandataire(s) :** AQUINOV.

(54) Composition comprenant du safranal et des probiotiques.

(57) La présente invention concerne une composition comprenant au moins un extrait végétal comprenant au moins 0,2% de safranal, en particulier issu de Crocus sativus et au moins une bactérie probiotique et/ou levure probiotique, ainsi que ses utilisations.

FR 3 110 404 - A1

Description

Titre de l'invention : Composition comprenant du safranal et des probiotiques

[0001] La présente invention concerne une composition comprenant au moins un extrait végétal comprenant au moins 0,2% de safranal mesuré par HPLC, en particulier un extrait de *Crocus sativus,* et au moins une bactérie probiotique et/ou levure probiotique, ainsi que ses utilisations. La composition selon l'invention peut être utilisée en tant que produit nutritionnel ou pharmaceutique dans de nombreuses applications, en particulier pour améliorer les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), les troubles du sommeil, les troubles de l'immunité ou le stress chez l'Homme et l'animal.

[0002] Les TFI, également appelés syndrome de l'intestin irritable désignent une pathologie intestinale chronique dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore totalement connus et qui touchent 9 à 23% de la population (Saha L, « *Irritable bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment, and evidence-based medicine* ». World J Gastroenterol. 2014 Jun 14;20(22):6759-73). Il s'agit d'une affection multifactorielle associant une hypersensibilisation viscérale, une anomalie de la motricité gastrique ainsi qu'une altération de la perméabilité intestinale.

[0003] Il a récemment été montré que des troubles du système immunitaire, des anomalies sérotoninergiques au niveau intestinal, des perturbations du microbiote intestinal ainsi que des facteurs psychologiques comme le stress ou l'anxiété pouvaient également favoriser l'apparition de TFI. La symptomatologie des TFI se manifeste par des douleurs ou un inconfort abdominal, des ballonnements ainsi que des troubles du transit tels que la diarrhée, la constipation ou une alternance des deux. L'ensemble des symptômes des TFI peut altérer de manière très importante la qualité de vie en induisant des troubles du sommeil (Fass R, Fullerton S, Tung S, Mayer EA. « *Sleep disturbances in clinic patients with functional bowel disorders* ». *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1195– 2000 ; Bellini M, Gemignani A, Gambaccini D, et al. « Evaluation of latent links between irritable bowel syndrome and sleep quality ». *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 5089– 5096) ou une diminution de l'estime de soi.

[0004] De manière intéressante, il a été montré que les troubles du sommeil n'étaient pas uniquement une conséquence des TFI mais également un facteur de risque de l'apparition de la maladie (Creed F, « *Review article: the incidence and risk factors for irritable bowel syndrome in population-based studies* », Aliment Pharmacol Ther. 2019 Sep;50(5):507-516). Ainsi, le risque de développer des TFI serait 1,6 fois supérieur chez les personnes présentant des troubles du sommeil en comparaison à des individus qui n'en ont pas (Vege SS, Locke GR 3rd, Weaver AL, Farmer SA, Melton

LJ 3rd, Talley NJ. « *Functional gastrointestinal disorders among people with sleep disturbances: a population-based study* ». Mayo Clin Proc. 2004;79:1501–1506).

[0005] Une forte corrélation a également été observée entre la gravité des TFI et les troubles psychiatriques, en particulier la dépression et l'anxiété. Une revue sur les déterminants psychosociaux des TFI rapporte une augmentation significative du score de stress juste avant l'apparition de la maladie (Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL, « *Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome, World J Gastroenterol* ». 2012 Feb 21; 18(7):616-26).

[0006] Ces observations démontrent bien l'existence d'un système de communication entre le cerveau et les intestins. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont aujourd'hui en partie connus mais de nombreuses recherches demeurent. En dehors de la voie humorale, une voie de communication de l'axe intestin-cerveau est la voie nerveuse. En effet, le tube digestif, en plus de son innervation intrinsèque, communique avec le cerveau de manière bidirectionnelle via des afférences et efférences sympathiques et parasympathiques.

[0007] La mesure de l'activité du système autonome (SNA), au travers de la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) (mesure communément utilisée pour évaluer l'activité globale du SNA) a donc fait l'objet de plusieurs études dans les TFI. Il a notamment été montré une diminution de la VFC chez les patients atteints de TFI en comparaison à des sujets en bonne santé (Polster A, Friberg P, Gunterberg V, Öhman L, Le Nevé B, Törnblom H, Cvijovic M, Simren M, « *Heart rate variability characteristics of patients with irritable bowel syndrome and associations with symptoms* », Neurogastroenterol Motil. 2018 Jul;30(7)). De manière intéressante, une diminution de la VFC est aussi observée chez les sujets atteints de dépression ou en cas de stress (Hartmann R, Schmidt FM, Sander C, Hegerl U, « *Heart Rate Variability as Indicator of Clinical State in Depression* », Front Psychiatry. 2019 Jan 17;9:735).

[0008] Il est donc d'un grand intérêt de développer des solutions, agissant sur les voies de communication de l'axe intestin cerveau, pour prévenir et combattre les symptômes et les facteurs de risque des TFI, afin d'améliorer la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes.

[0009] Etant donné qu'un microenvironnement intestinal perturbé (dysbiose), induit par un stress chronique par exemple, favorise le développement et le maintien des TFI, la manipulation du microbiote intestinal afin d'améliorer les symptômes des TFI fait aujourd'hui partie des nouvelles stratégies de traitement. Plusieurs approches différentes ont été étudiées afin d'améliorer la composition du microbiote intestinal. Il a été démontré que les modifications alimentaires, y compris la supplémentation en fibres, les prébiotiques et les probiotiques, améliorent les symptômes et la composition du microbiote intestinal dans les TFI. Dans le domaine des recherches évaluant les

effets des probiotiques, les bactéries lactiques telles que *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ont été les plus fréquemment étudiées.

[0010] Il a également été montré que l'utilisation de plusieurs souches d'une même espèce ou de plusieurs bactéries d'espèces différentes permettait une amélioration de symptômes globaux des TFI en comparaison à l'utilisation de souches seule (Ortiz-Lucas M, Tobías A, Saz P, Sebastián JJ. « *Effects of probiotic species on irritable bowel syndrome symptoms: a bring up to date metaanalysis* ». Rev Esp Enferm Dig. 2013; 105(1): 19 – 36). L'utilisation de probiotique contenant des *Lactobacillus* permet quant à elle la réduction significative de certains symptômes spécifiques tels que les douleurs abdominales ou les flatulences et améliore la qualité de vie (Asha MZ, Khalil SFH, Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis, Sultan Qaboos Univ Med J. 2020 Feb;20(1):e13-e24).

[0011] Plus particulièrement, il a été montré que le mélange de *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus acidophillus*, *Lactobacillus delbrueckii* et *Spretococcus thermophilus* utilisé à la dose de $4*10^{\wedge 9}$ UFC, deux fois par jour sur une durée de 4 semaines permettait de réduire les douleurs abdominales, les ballonnements et permettait un soulagement satisfaisant des symptômes généraux par rapport à la prise d'un placebo, chez les individus souffrant de TFI (Jafari E, Vahedi H, Merat S et al. (2014) « Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating». Arch Iran Med 17, 466–470).

[0012] De récentes études ont aussi démontré l'intérêt de l'utilisation de probiotiques dans la dépression (Smith KS, Greene MW, Babu JR, Frugé AD, Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. Nutr Neurosci. 2019 Dec 20:1-15), l'anxiété le stress ou le sommeil. D'autres études ont également évalué le rôle bénéfique des probiotiques sur le système nerveux autonome, en particulier sur la VFC.

[0013] Cependant, il n'existe pas à ce jour de recommandation dans l'art antérieur sur les probiotiques spécifiques à utiliser pour lutter contre les symptômes des TFI (McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, Gulia P, Horobin J, O'Sullivan NA, Pettitt C, Reeves LB, Seamark L, Williams M, Thompson J, Lomer MC; (IBS Dietetic Guideline Review Group on behalf of Gastroenterology Specialist Group of the British Dietetic Association, British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update), J Hum Nutr Diet. 2016 Oct;29(5):549-75).

[0014] Certains composés ou extraits d'origine végétale ont également montré une efficacité sur les symptômes ou facteur de risque liés au TFI, en particulier des composés ou extraits de *crocus sativus.*

[0015] Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des agents anti-dépresseurs utilisés dans le traitement des TFI. Parmi eux, la fluoxétine a montré une efficacité pour une dose de 20mg/jour (Trinkley, K. E. & Nahata, M. C. « *Medication management of irritable bowel syndrome* ». Digestion 89, 253–267 (2014). Cependant les ISRS sont souvent associés à des effets secondaires alors que des extraits d'origine végétale apportent une activité similaire sans induire d'effets indésirables. Dans une étude clinique randomisée en double-aveugle, la supplémentation quotidienne de 30mg d'extrait de safran a montré un effet équivalent à un apport de 20mg de fluoxétine, dans l'amélioration de la qualité de vie de 66 personnes souffrant de TFI.

[0016] Le safran a également montré son efficacité sur les facteurs de risque liés aux TFI avec l'amélioration de la qualité du sommeil (Shahdadi, H., Balouchi, A. & Deh-ghanmehr, S. Effect of saffron oral capsule on anxiety and quality of sleep of diabetic patients in a tertiary healthcare facility in southeastern Iran: A quasi-experimental study. Trop. J. Pharm. Res. 16, 2749–2753 (2017); Milajerdi, A. et al. The effects of alcoholic extract of saffron (Crocus satious L.) on mild to moderate comorbid de-pression-anxiety, sleep quality, and life satisfaction in type 2 diabetes mellitus: A double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. Complement Ther Med 41, 196–202 (2018)), l'amélioration des troubles de l'humeur (Akhondzadeh, S. et al. Crocus sativus L. in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. Phytother Res 19, 148–151 (2005).) ainsi que l'augmentation de l'activité du système immunitaire (Kianbakht, S. & Ghazavi, A. Im-munomodulatory effects of saffron: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. Phyther. Res. 25, 1801–1805 (2011)).

[0017] Plus précisément les effets du safran pour minimiser les facteurs de risques de développement de TFI sont associés à l'action du safranal comme le rapportent des études sur le sommeil (Liu, Z. et al. Safranal enhances non-rapid eye movement sleep in pentobarbital-treated mice. CNS Neurosci Ther 18, 623–630 (2012)), le stress (Fukui, H., Toyoshima, K. & Komaki, R. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (Crocus sativus). Phytomedicine 18, 726–730 (2011)) et l'immunité (Bukhari SI, Pattnaik B, Rayees S, Kaul S, Dhar MK, Safranal of Crocus sativus L. inhibits inducible nitric oxide synthase and attenuates asthma in a mouse model of asthma. Phytother Res. 29(4), 617-27 (2015)). Chez l'homme soumis à un stress, une supplémentation de 30mg de safran titré à 0,2% de safranal a montré son rôle bénéfique sur le maintien de la VFC.

[0018] Cependant, il existe toujours un besoin important pour un produit capable de prévenir ou traiter les TFI, les troubles du sommeil, l'immunité ou le stress avec une efficacité améliorée par rapport à l'art antérieur.

[0019] L'objectif de la présente invention est donc de répondre à ce besoin en proposant une

nouvelle composition nutritionnelle ou pharmaceutique comprenant au moins un extrait végétal spécifique comprenant au moins 0,2% de safranal en poids par rapport au poids total de la matière sèche, mesuré par méthode HPLC, et au moins une bactérie probiotique et/ou levure probiotique pour prévenir ou traiter principalement les TFI, les troubles du sommeil, l'immunité et le stress.

[0020] Dans l'art antérieur, il a bien été suggéré des effets sur les TFI, les troubles du sommeil, l'immunité, le stress d'un extrait de *Crocus Sativus* ou d'une bactérie probiotique, d'une levure ou d'un mélange de souches individuellement, mais il n'a pas été décrit une telle composition.

[0021] Mais de façon surprenante, alors qu'il est connu de l'art antérieur que le safran présente des effets antimicrobiens (Nanasombat et al. 2014 ; Liu et al. 2017 ; Nadir et al. 2019 ; Ambrosio et al. 2020) et par conséquent que le Safran n'est a priori pas compatible avec une utilisation avec des bactéries, les inventeurs ont observé que la combinaison spécifique de bactéries et/ou levures probiotiques et d'extrait végétal spécifique comprenant du safranal tel que le safran permet d'obtenir un effet amélioré sur les TFI, les troubles du sommeil, l'immunité et le stress chez l'Homme ou l'animal. De plus, la quantité particulière de molécules actives, et notamment de safranal se trouvant dans l'extrait végétal, permet aussi d'améliorer l'effet de la composition.

[0022] Préférentiellement, l'extrait végétal intégré dans la composition selon l'invention est un extrait de *Crocus sativus* comprenant au moins 0,2% de safranal en poids par rapport au poids total de la matière sèche, mesuré par méthode HPLC.

[0023] La bactérie probiotique intégrée dans la composition selon l'invention est préférentiellement choisie parmi les bactéries du genre *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Pediococcus* et *Escherichia*.

[0024] La levure probiotique intégrée dans la composition selon l'invention est préférentiellement choisie parmi les levures du genre *Saccharomyces*.

[0025] L'invention vise également des utilisations non thérapeutiques de la présente composition.

[0026] D'autres caractéristiques et avantages ressortiront de la description détaillée de l'invention qui va suivre.

Description détaillée de l'invention

[0027] I. Définitions

[0028] Par « animal » au sens de l'invention, on entend tout animal à l'exception des êtres humains (Hommes).

[0029] Par « composition nutritionnelle », on entend au sens de l'invention tout mélange de composés alimentaires destiné à être ingéré et comprenant au moins 0,2% de safranal mesuré par HPLC, en particulier un extrait de Crocus sativus, et au moins une bactérie

probiotique et/ou levure probiotique. Les compositions nutritionnelles sont notamment les compositions alimentaires ou aliments, ou les compléments alimentaires.

[0030] Par « extrait végétal d'une plante », on entend au sens de l'invention tout ou partie de ladite plante ou au moins une molécule ou un ensemble de plusieurs molécules issue(s) de tout ou partie d'une plante. 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 peut être constituée par tout ou partie d'une plante contenant du safranal. Si la plante contenant le safranal est le *Crocus sativus*, l'extrait végétal selon l'invention peut être tout ou partie du *Crocus sativus* ou peut-être obtenu en particulier à partir de stigmates et/ou de pétales et/ou de bulbes de safran, préférentiellement à partir de stigmates.

[0031] Les procédés d'extractions sont bien connus de l'homme du métier. On peut notamment citer le procédé consistant en la mise en œuvre des étapes suivantes : utilisation de stigmates de *Crocus sativus*, suivi d'un broyage à l'aide d'un broyeur à broches, à une taille de 250µm, suivi d'une extraction hydroalcoolique à l'éthanol 60% v/v, à raison de 50g de safran par litre de solution hydroalcoolique, suivi d'une imprégnation sur maltodextrine, introduite dans la solution hydroalcoolique, et un traitement thermique à l'étuve pendant 48 heures à 40°C.

[0032] Alternativement, l'extraction peut être une extraction aqueuse acidifiée avec de l'acide chlorhydrique à pH 4, suivi d'une imprégnation sur gomme arabique introduite dans la solution aqueuse, et un traitement thermique à l'étuve pendant 72 heures à 40°C. D'autres procédés sont décrits dans le brevet FR 3054443.

[0033] Par « imprégnation sur un support » au sens de l'invention, on entend l'ajout d'un agent de charge dans la solution d'extraction. Le support ou agent de charge peut être notamment choisi parmi les constituants suivants : maltodextrine, sucre, silice, gomme arabique, préférentiellement la maltodextrine. Après cette étape d'imprégnation, le procédé peut comprendre également une étape d'émulsion et/ou d'encapsulation de l'extrait obtenu. Cette étape consiste en l'agitation à haute vitesse de la solution d'extraction contenant l'agent de charge et éventuellement l'auxiliaire. Elle peut être notamment réalisée à l'aide d'auxiliaires tels que la gomme arabique, des cyclodextrines ou des matières grasses.

[0034] Par « microencapsulation sur un support » au sens de l'invention, on entend l'insertion de substances actives au sein de particules de tailles comprises entre 1µm et 1000 µm et plus préférentiellement entre 30 µm et 500µm et encore plus préférentiellement entre 50µm et 300µm.

[0035] Par « support » au sens de l'invention on entend toute substance alimentaire d'origine végétale, minérale ou chimique utilisée comme ingrédient ou additif ali-

mentaire permettant l'imprégnation et par la même la dilution de l'extrait de l'invention. 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.

[0036] Par « prévenir » ou « 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, c'est-à-dire, dans le contexte de la présente invention, par exemple, un TFI, un trouble du sommeil, l'immunité ou le stress.

[0037] Par « traiter » ou « traitement » au sens de l'invention, on entend une diminution de la progression de la maladie ou du trouble, une stabilisation, une inversion ou régression, voire une interruption ou inhibition de la progression d'une maladie ou d'un trouble. Dans le contexte de l'invention, ces termes s'appliquent également sur un ou plusieurs symptômes desdites maladies ou troubles de la présente invention.

[0038] II. Composition selon l'invention

[0039] L'objectif de l'invention est donc de fournir une composition présentant une efficacité améliorée dans la lutte contre les troubles fonctionnels intestinaux, les troubles du sommeil, l'immunité et le stress.

[0040] A cet effet, l'invention vise une composition nutritionnelle ou thérapeutique comprenant :

- au moins un extrait végétal comprenant au moins 0,2% de safranal en poids par rapport au poids total de la matière sèche, mesuré par méthode HPLC et
- au moins une bactérie probiotique et/ou levure probiotique.

[0041] L'extrait intégré dans la composition peut être issu (obtenu à partir) de toute plante contenant du safranal en particulier *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*. Préférentiellement la plante contenant du safranal à partir de laquelle est obtenu l'extrait est *Crocus sativus*.

[0042] L'extrait comprend au moins 0,2% de safranal en poids de matière sèche, mesuré par méthode HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance). La méthode de mesure a toute son importance étant entendu qu'avec une autre méthode de mesure, notamment par spectrométrie UV (norme ISO 3632-2), le résultat obtenu ne correspond pas à la concentration réelle en safranal du fait de la non spécificité de cette méthode.

[0043] La méthode d'analyse par HPLC de molécules est une méthode connue de l'homme de l'art. Elle permet d'identifier et quantifier des molécules unitaires de façon précise.

[0044] Préférentiellement, la méthode d'analyse utilisée pour doser les molécules contenues dans l'extrait selon l'invention, en particulier le safranal, est une méthode UHPLC

(Chromatographie Liquide Ultra Haute Performance). Cette méthode permet d'augmenter encore la résolution et la séparation des composés, et de détecter plusieurs composés sur le même chromatogramme à partir d'un seul échantillon.

[0045] L'extrait peut être obtenu par tout moyen permettant d'obtenir au moins 0,2% de safranal en poids de matière sèche de l'extrait. Préférentiellement, l'extrait peut être préparé selon le procédé d'extraction décrit dans le brevet FR 3054443.

[0046] Préférentiellement, l'extrait intégré dans la composition comprend des crocines et/ou des flavonoïdes dérivés du kaempferol et/ou des dérivés de la picrocrocine.

[0047] La crocétine et ses dérivés tels que la crocine, les crocétines aglycones et/ou glycosylées peut comme précédemment être extraite du *Crocus sativus* ou de *Gardenia jasminoides* et elle est principalement responsable de la couleur du safran.

[0048] De façon particulièrement préférée l'extrait de *Crocus sativus* comprend des terpènes tel que le safranal. Les terpènes sont des composés actifs volatils contenus dans le safran et sont connus de l'art antérieur pour avoir une action antimicrobienne et donc une action contre les bactéries. Par exemple, l'article Nanasombat et al. 2014 décrit l'inhibition de deux souches de *Lactobacillus* (*plantarum* et *casei*) et d'une souche de *Saccharomyces cerevisiae* avec du pollen de safran, en particulier avec le safranal et les crocines. L'article Liu et al. 2017 décrit une telle interaction entre le safranal et une souche *d'Escherichia Coli*. L'article Nadir et al. 2019 décrit les effets des terpènes sur les souches *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Entorococcus faecalis, Salmonella typhi, Pseudomonas aeruginosa, E. coli*. Plus récemment, l'article d'Ambrosio et al. 2020 décrit l'effet des terpènes sur les souches *E. coli* et *Lactobacillus rhamnosus*.

[0049] Or, de manière surprenante, la combinaison spécifique ainsi que la quantité des molécules se trouvant dans la présente composition permet d'obtenir un effet sur les TFI, les troubles du sommeil, l'immunité et le stress chez l'Homme ou l'animal, cet effet étant meilleur que celui d'un extrait de safran seul ou d'une bactérie ou levure probiotique seul.

[0050] Préférentiellement, la quantité d'extrait végétal en poids par rapport au poids total de la matière sèche est comprise entre 0,5% et 20% et la quantité de bactérie probiotique et/ou levure probiotique est comprise entre 80% et 99,5%.

[0051] De façon préférentielle, l'extrait peut comprendre en poids de matière sèche de l'extrait, mesuré par HPLC, au moins 1% de crocines et/ou au moins 500ppm de flavonoïdes dérivés du kaempferol et/ou au moins 0,5% de dérivés de la picrocrocine.

[0052] Dans le contexte de l'invention, l'extrait selon l'un des quelconques modes de réalisation précédent est intégré dans la composition et associé avec au moins une bactérie probiotique et/ou levure probiotique ou un mélange.

[0053] Préférentiellement, la bactérie probiotique et/ou levure probiotique peut être morte, inactivée, semi-inactivée ou vivante. Ladite bactérie ou levure est préférentiellement

choisie parmi les bactéries ou levure du genre *Lactobacillus, Bifidobacterium, Streptococcus, Saccharomyces, Enterococcus*, *Pediococcus* et *Escherichia*. Encore plus préférentiellement, la souche est choisie parmi *Lactobacillus, Bifidobacterium,* et leur mélange.

[0054] Préférentiellement, la bactérie est choisie parmi les bactéries des espèces suivantes : *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii ssp bulgaricus, Lactobacillus casei, Lactobacillus brevis , Lactobacillus fermentum, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus helveticus, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium coagulans, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium animalis, , Bifidobacterium breve, Bifidobacterium brevis, Bifidobacterium bifium, Lactococcus lactis, Streptococcus thermophilus, Streptococcus thermophiles, Streptococcus faecium, Enterococcus Faecalis, Enterococcus faecium Escherichia coli , Pediococcus acidilactici, Bacillus coagulans, Bacillus subtillis* et leurs mélanges.

[0055] Préférentiellement, la levure est choisie parmi les levures des espèces suivantes : *Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces boulardii* et leurs mélanges.

[0056] Lorsque la composition est destinée à être utilisée pour améliorer la digestion, la souche est choisie parmi les bactéries et levures des espèces suivantes : *Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii ssp bulgaricus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium animalis, Bifidobacterium bifium, Bifidobacterium breve, Pediococcus acidilactici, Streptococcus thermophilus, Sacch aromyces cerevisiae, Streptococcus faecium, Enterococcus Faecalis, Enterococcus faecium, Escherichia coli* et leurs mélanges.

[0057] Lorsque la composition est destinée à être utilisée pour améliorer le sommeil, la souche est choisie parmi les bactéries des espèces suivantes : *Lactobacillus fermentum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus plantarum, Bifidobacterium longum, Lactobacillus brevis, Lactobacillus casei, Lactobacillus helveticus* et leurs mélanges.

[0058] Lorsque *Bifidobacterium longum* est associée avec *Lactobacillus acidophilus*, la composition est préférentiellement destinée à être utilisée pour améliorer la digestion.

[0059] Selon un mode de réalisation particulier, la composition selon l'invention apporte journalièrement entre $1x10^5$ et $9x10^{12}$ UFC, préférentiellement entre $1x10^7$ et $9x10^{11}$ d'une bactérie probiotique et/ou levure et/ou d'un mélange

[0060] Selon un autre mode de réalisation, la composition peut comprendre également au moins une vitamine choisie parmi les vitamines A, B1, B2, B3, B3/PP, B5, B6, B8/H, B9, B12, C, D, E, K et leur mélange.

[0061] La composition peut également comprendre au moins un minéral choisi parmi le Calcium, l'Iode, le Zinc, le Magnésium, le Cuivre, le Fer, le Sélénium, le Potassium, le

Fluor, le Manganèse, le Chlorure, le Chrome, le Phosphore et leur mélange et/ou au moins un dérivé d'acide aminé choisi parmi la Créatine, la Bétaine et leur mélange.

[0062] La composition peut comprendre également au moins un prébiotique et/ou de l'amidon et/ou au moins un polyphénol en plus de ceux présents dans le ou les extraits végétaux.

[0063] Préférentiellement, les prébiotiques sont choisis parmi FOS, GOS et les polyphénols sont issus de fruits rouges, de flavanols de cacao, d'huile d'olive ou de raisin.

[0064] Selon un autre mode de réalisation, la composition comprend également des lipides, tels que les phytostérols, les oméga 6 et les oméga 3 ; de l'alpha-cyclodextrine, des pruneaux, du Beta-glucane, du lactulose, du lactase, de la gomme de guar, de la mélatonine, des noix, des protéines, du chitosane, de la levure de riz rouge ou du charbon.

[0065] Lorsque la composition est destinée à être utilisée pour améliorer la digestion, la composition peut comprendre des fibres choisies parmi le blé, l'avoine, l'orge, le seigle, les fibres de betterave, le konjac, les pectines et l'inuline de chicorée.

[0066] Préférentiellement, la quantité de fibre apportée est comprise entre 3g pour 100g de composition et 6g pour 100g de composition et/ou elle est comprise 1.5g par 100kcal de composition et 3g par 100kcal de composition.

[0067] La composition selon l'invention ou l'extrait végétal peut également être imprégné(e) sur un support et/ou microencapsulé dans un support.

[0068] La microencapsulation est particulièrement avantageuse et permet de stabiliser et protéger l'extrait de safran de son environnement, notamment de l'organisme. Ainsi, les terpènes tels que le safranal et les caroténoïdes du safran tels que les crocines et/ou pricocrocines sont protégés.

[0069] De plus, la microencapsulation permet de piéger les métabolites actifs volatils et thermosensibles dans la matrice, permettant ainsi, d'obtenir un extrait de safran à hautes teneurs en composés actifs. Enfin, la microencapsulation permet d'améliorer la stabilité, la biodisponibilité et l'utilisation dudit extrait dans des matrices alimentaires, avec notamment un masquage du gout et une résistance aux possibles altérations des composés pendant les étapes de production d'un produit alimentaire.

[0070] Ainsi, selon un premier mode de réalisation, la composition ou l'extrait végétal est microencapsulée dans un support alimentaire choisi parmi la maltodextrine, la gomme arabique, l'huile hydrogénée ou non hydrogénée, une cire, des alginates et de l'amidon et protéine. Un tel procédé de microencapsulation est bien connu de l'homme de l'art.

[0071] Selon un deuxième mode de réalisation, la composition ou l'extrait végétal est imprégné sur un support, préférentiellement un support alimentaire. Un tel procédé d'imprégnation sur le support est décrit dans le brevet FR 3054443. L'étape d'imprégnation sur un support consiste en l'ajout d'un agent de charge dans la solution d'extraction. Le support ou agent de charge peut être notamment choisi parmi les

constituants suivants : maltodextrine, sucre, silice, gomme arabique, préférentiellement la maltodextrine.

[0072] Selon un troisième mode de réalisation, la composition ou l'extrait végétal est imprégné sur un support alimentaire puis la composition ou l'extrait végétal est microencapsulée dans un support alimentaire choisi parmi la maltodextrine, la gomme arabique, l'huile hydrogénée ou non hydrogénée, une cire, des alginates et de l'amidon et protéine.

[0073] La composition peut également être intégrée dans un complément alimentaire se présentant sous forme de gélule, de poudre, de comprimé, de solution ou de gomme à mâcher. Préférentiellement, l'extrait végétal est microencapsulé avant d'être intégré dans le complément alimentaire. Ainsi l'invention a également pour objet une composition caractérisée en ce qu'il s'agit d'un complément alimentaire se présentant sous forme de gélule, de poudre, de comprimé, de solution ou de gomme à mâcher.

[0074] Selon un autre mode de réalisation, la composition selon l'invention peut être intégrée dans un produit alimentaire choisi parmi les produits laitiers, les céréales, les produits céréaliers et les boissons. Ainsi l'invention a également pour objet une composition caractérisée en ce qu'il s'agit d'un produit alimentaire choisi parmi les produits laitiers, les céréales, les produits céréaliers et les boissons.

[0075] III. Utilisation d'une composition selon l'invention / Composition pour son utilisation

[0076] La composition selon l'invention est destinée à prévenir et/ou lutter contre le stress, les troubles de l'humeur, les troubles du sommeil, les troubles digestifs, les troubles de l'immunité, les troubles de la vision, les troubles érectiles, les troubles de libido féminine, les troubles articulaires, les troubles cognitifs, les troubles cardiovasculaires, les troubles liées au syndrome prémenstruel, les troubles liées à la ménopause ou prévenir et lutter contre la prise de poids. Ainsi l'invention vise la composition telle que décrite précédemment pour ces utilisations.

[0077] La composition selon l'invention permet en outre d'améliorer, renforcer le système immunitaire, la récupération, les performances sportives, ainsi que la santé buccale.

[0078] La composition peut également être utilisée pour ses propriétés anti-âges notamment sur la peau et dans la protection solaire.

[0079] Préférentiellement, les troubles de l'humeur sont choisis parmi la dépression, les troubles bipolaires et la dysthymie.

[0080] Préférentiellement, les troubles liées au stress sont choisis parmi les troubles anxieux généralisés, les troubles paniques, les troubles d'anxiété sociale, la phobie spécifique, les troubles obsessionnels compulsifs, l'état de stress post-traumatique.

[0081] Préférentiellement, les troubles cognitifs sont choisis parmi la maladie d'Alzheimer et/ou de la maladie de Parkinson et/ou de la maladie de Huntington et/ou du déclin

cognitif pathologique et/ou de la démence et/ou de la dépression et/ou de la schizophrénie et/ou du retard mental et/ou de troubles liés à l'état de post ménopause chez la femme et/ou le syndrome de dysfonctionnement cognitif (CDS).

[0082] Préférentiellement, les troubles digestifs sont choisis parmi le syndrome de l'intestin irritable, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la maladie cœliaque, la maladie de Whipple, la colite ulcéreuse, la dyspepsie, les occlusions intestinales et le transit intestinal.

[0083] Préférentiellement, les troubles de la vision sont choisis parmi la dégénérescence maculaire lié à l'âge, le glaucome, la rétinopathie diabétique.

[0084] La composition selon l'invention est également destinée à une utilisation non thérapeutique pour lutter contre le stress, les troubles de l'humeur, les troubles du sommeil, les troubles digestifs, les troubles de l'immunité, les troubles de la vision, les troubles érectiles, les troubles de libido féminine, les troubles articulaires, les troubles cognitifs, les troubles cardiovasculaires, les troubles liées au syndrome prémenstruel, les troubles liées à la ménopause ou prévenir et lutter contre la prise de poids chez l'Homme ou l'animal, pour améliorer, renforcer le système immunitaire, la récupération, les performances sportives, ainsi que la santé buccale et pour ses propriétés anti-âges notamment sur la peau et dans la protection solaire chez l'Homme ou l'animal sain, c'est-à-dire non malade. Ainsi l'invention a pour objet ces utilisations non thérapeutiques de la composition telle que décrite précédemment.

[0085] L'invention est à présent illustrée par des exemples de composition selon l'invention et un résultat d'essai démontrant l'absence d'activité antimicrobienne du safranal.

[0086] IV. Exemple

[0087] *Exemple de composition destinée à l'H omme.*

[0088] Des exemples de composition selon l'invention sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

[0089]

[Tableaux1]

Ingrédients		**Exemple 1 - Stress**	**Exemple 2 - Sommeil**	**Exemple 3 - Digestion**
Extrait de safran		30mg	60mg	30mg
Probiotiques	*Lactobacillus acidophilus*	x		
	Lactobacillus plantarum	x	x	x
	Lactobacillus paracasei	x		
	Lactobacillus rhamnosus	x	x	
	Lactobacillus bulgaricus	x		
	Lactobacillus gasseri	x		
	Lactobacillus fermentum		x	
	Bifidobacterium lactis	x		x
	Bifidobacterium longum	x		x
	Bifidobacterium bifidum	x		
	Bifidobacterium breve	x	x	x
	Bifidobacterium infantis	x		x
	Saccharomyces boulardi			x
	Mélange	5.10^10 CFU	4x10^9 CFU	4.10^9 CFU
	Total probiotiques	159 mg	2 500 mg	175 mg

Vitamines	Vitamine A			
	Vitamine B3			2.4 mg
	Vitamine B12	0,375 µg	0,375 µg	
Minéraux	Magnésium	56.25 mg		
	Calcium			120 mg
Fibres	Orge			3 000 mg
Autres	Mélatonine		1mg	
	Charbon actif			1 000 mg
TOTAL		**245,3 mg**	**2 561 mg**	**4 327 mg**
Galénique		Gélule	Sachet	Poudre

[0090] L'exemple 1 comprend 30mg d'un extrait de safran et 159mg d'un mélange de 11 souches bactériennes probiotiques sous forme de gélule. La composition selon l'exemple 1 est obtenue par mélange des constituants dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

[0091] L'exemple 2 comprend 60 mg d'un extrait de safran et 2 500 mg d'un mélange de 4 souches bactériennes probiotiques sous forme d'une poudre contenue dans un sachet. La composition selon l'exemple 2 est obtenue par mélange des constituants dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

[0092] L'exemple 3 comprend 30mg de probiotique et 175 mg d'un mélange de 6 souches bactériennes probiotiques sous forme d'une poudre. La composition selon l'exemple 3 est obtenue par mélange des constituants dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

[0093] Les exemples de composition sont obtenus par mélange des constituants dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

[0094] IV. Evaluation de l'effet de la composition

[0095] La composition selon l'invention a montré une stabilité des bactéries probiotiques après une incubation de 48 heures à 37°C en contact avec l'extrait végétal comprenant au moins 0,2% de safranal mesuré par HPLC. La composition selon l'invention permet ainsi d'inhiber l'activité antibactérienne naturelle du safranal.

Revendications

[Revendication 1] Composition nutritionnelle ou pharmaceutique comprenant :
- au moins un extrait végétal comprenant au moins 0,2% de safranal en poids par rapport au poids total de la matière sèche, mesuré par méthode HPLC, et
- au moins une bactérie probiotique et/ou levure probiotique.

[Revendication 2] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'extrait végétal est un extrait de *Crocus sativus*.

[Revendication 3] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait de *Crocus sativus* comprend des crocines et/ou des flavonoïdes dérivés du kaempferol et/ou des dérivés de la picrocrocine.

[Revendication 4] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'extrait de *Crocus sativus* comprend des terpènes.

[Revendication 5] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'extrait comprend en poids de matière sèche de l'extrait, mesuré par HPLC, au moins 1% de crocines et/ou au moins 500ppm de flavonoïdes dérivés du kaempferol et/ou au moins 0,5% de dérivés de la picrocrocine.

[Revendication 6] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la bactérie probiotique et/ou levure probiotique est morte, inactivée, semi-inactivée ou vivante.

[Revendication 7] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce la bactérie probiotique et/ou levure probiotique est choisie parmi les bactéries et/ou levure du genre *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Saccharomyces, Enterococcus*, *Pediococcus* et *Escherichia.*

[Revendication 8] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'extrait de *Crocus sativus* est obtenu à partir de stigmates et/ou de pétales et/ou de bulbes de *Crocus sativus.*

[Revendication 9] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend également au moins une vitamine choisie parmi les vitamines A, B1, B2, B3, B3/PP, B5, B6, B8/H, B9, B12, C, D, E et K.

[Revendication 10] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend également au moins un minéral choisi parmi le Calcium, l'Iode, le Zinc, le Magnésium, le Cuivre, le Fer, le Sélénium, le Potassium, le Fluor, le Manganèse, le Chlorure, le Chrome et le Phosphore et/ou au moins un dérivé d'acide aminé choisi parmi la

Créatine et la Bétaine.

[Revendication 11] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend également au moins un prébiotique et/ou de l'amidon et/ou au moins un polyphénol en plus de ceux présents dans le ou les extraits végétaux.

[Revendication 12] Composition selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les prébiotiques sont choisis parmi FOS, GOS et les polyphénols en plus de ceux présents dans le ou les extraits végétaux issus de fruits rouges.

[Revendication 13] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition ou l'extrait végétal est imprégné(e) sur un support et/ou microencapsulé dans un support alimentaire choisi parmi une maltodextrine, une gomme arabique, une huile hydrogénée ou non hydrogénée, une cire, des alginates et de l'amidon et protéine.

[Revendication 14] Composition selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est un complément alimentaire se présentant sous forme de gélule, de poudre, de comprimé, de solution ou de gomme à mâcher.

[Revendication 15] Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que la composition est un produit alimentaire se présentant sous forme de produits laitiers, céréales, produits céréaliers et boissons.

[Revendication 16] Composition selon l'une des revendications précédentes, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des troubles digestifs, des troubles du sommeil, de l'immunité, des troubles de la vision, des troubles de l'humeur, des troubles de l'érection, des troubles de la libido féminine, des troubles articulaires, des troubles cognitifs, des troubles cardiovasculaires, des troubles prémenstruels, des troubles liés à la ménopause, des troubles liés au stress, pour faciliter la perte de poids, pour apporter une action anti-âge notamment sur la peau et une protection solaire, chez l'Homme ou l'animal.

[Revendication 17] Composition selon la revendication précédente, pour son utilisation dans la prévention et/ou le traitement des troubles digestifs choisis parmi le syndrome de l'intestin irritable, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la maladie cœliaque, la maladie de Whipple, la colite ulcéreuse, la dyspepsie, les occlusions intestinales et le transit intestinal.

[Revendication 18] Composition pour son utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce qu'elle comprend également des fibres choisies parmi le blé, l'avoine, l'orge ou le seigle.

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement national

FA 882354
FR 2005201

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		
X Y	FR 3 004 110 A1 (GREEN PLANTS EXTRACTS [FR]) 10 octobre 2014 (2014-10-10) * le document en entier * -----	1-18 1-18	A61K36/896 A61K31/11 A61K36/06 A23L33/105
X	DATABASE WPI Week 201711 Thomson Scientific, London, GB; AN 2016-72347W XP002802213, & CN 106 085 789 A (SHANXI SHUANGJIN BIOTECHNOLOGY CO LTD) 9 novembre 2016 (2016-11-09) * abrégé * -----	1-16	A61P1/00
X	Biogena: "fit@work Stressbiotic", , 19 novembre 2019 (2019-11-19), XP055780039, Extrait de l'Internet: URL:https://www.biogena.com/redx/tools/mb_inline.php/mid.yd7f529c9a95c7a14/1975_en_FIT@WORKSTRESSBIOTIC-60KAPSELN-Biogena_20191119-180008.pdf [extrait le 2021-02-26] * le document en entier * ----- -/--	1-18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC) A61K A61P A61Q A23L

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
26 février 2021	Fey-Lamprecht, F

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

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

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

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

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

N° d'enregistrement national

FA 882354
FR 2005201

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		
X	DABBAGH MOGHADDAM ARASB ET AL: "Production of saffron-based probiotic beverage by lactic acid bacteria", JOURNAL OF FOOD MEASUREMENT AND CHARACTERIZATION, SPRINGER US, BOSTON, vol. 12, no. 4, 30 juillet 2018 (2018-07-30), pages 2708-2717, XP036637064, ISSN: 2193-4126, DOI: 10.1007/S11694-018-9888-Z [extrait le 2018-07-30]	1-18	
Y	* page 2708, colonne de gauche, ligne 1 - page 2709, colonne de droite, ligne 21 * * page 2716, alinéa Conclusions *	1-18	

X	WO 2019/117486 A1 (LEES BIOTECH CO LTD [KR]) 20 juin 2019 (2019-06-20)	1-18	
Y	* alinéa [0025] * * alinéa [0032] * * alinéa [0114] * * alinéa [0139] - alinéa [0140] * * revendications *	1-18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)

Y,D	FR 3 054 443 A1 (ACTIV'INSIDE [FR]) 2 février 2018 (2018-02-02) * revendications *	1-18	

T	Anonymous: "Food Supplements", , 26 février 2021 (2021-02-26), XP055780051, Extrait de l'Internet: URL:https://www.cqmasso.com/en/sectors/chemical-specialities/food/food-supplements [extrait le 2021-02-26] * GPE; page 2 *		

Date d'achèvement de la recherche	Examinateur
26 février 2021	Fey-Lamprecht, F

CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS

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

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

1

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2005201 FA 882354

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 26-02-2021
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
FR 3004110 A1	10-10-2014	AUCUN	
CN 106085789 A	09-11-2016	AUCUN	
WO 2019117486 A1	20-06-2019	AUCUN	
FR 3054443 A1	02-02-2018	AU 2017303349 A1	07-02-2019
		CA 3031597 A1	01-02-2018
		CN 109843314 A	04-06-2019
		EP 3490575 A1	05-06-2019
		FR 3054443 A1	02-02-2018
		JP 2019535639 A	12-12-2019
		KR 20190034267 A	01-04-2019
		US 2019160133 A1	30-05-2019
		WO 2018020013 A1	01-02-2018
		ZA 201900530 B	30-10-2019

EPO FORM P0465