

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
**INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE**  
—  
COURBEVOIE  
—

①1 N° de publication : **3 122 084**

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

②1 N° d'enregistrement national : **21 04166**

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : **A 61 K 36/48** (2020.12), A 61 K 31/195, A 61 K 8/  
978, A 61 K 8/44, A 61 P 1/00, A 61 P 19/00, A 61 Q 19/00

⑫

## BREVET D'INVENTION

**B1**

⑤4 Composition cosmétique ou pharmaceutique caractérisée par une association de bioactifs sélectionnés à partir de graines de Glycine max pour son utilisation dans la modulation du microbiote intestinal et cutanée et l'équilibre de l'axe intestin-peau-cerveau.

②2 Date de dépôt : 21.04.21.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public  
de la demande : 28.10.22 Bulletin 22/43.

④5 Date de la mise à disposition du public du  
brevet d'invention : 27.10.23 Bulletin 23/43.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche :

*Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : MIREI INTERNATIONAL LTD Ltd —  
JP.

⑦2 Inventeur(s) : NASU Mizuho, IDEAS Bejit, MURATA  
Yuki et BRUXER Jean-Yves.

⑦3 Titulaire(s) : MIREI INTERNATIONAL LTD Ltd.

⑦4 Mandataire(s) : ICOSA SAS.

**FR 3 122 084 - B1**



## Description

### **Titre de l'invention : Composition cosmétique ou pharmaceutique caractérisée par une association de bioactifs sélectionnés à partir de graines de *Glycine max* pour son utilisation dans la modulation du microbiote intestinal et cutané et l'équilibre de l'axe intestin-peau-cerveau.**

- [0001] La présente invention a pour objet une composition cosmétique ou pharmaceutique caractérisée par une association de bioactifs sélectionnés à partir de graines de *Glycine max* pour son utilisation dans la modulation du microbiote intestinal et cutané et l'équilibre de l'axe intestin-peau-cerveau.
- [0002] On sait que le microbiote est un ensemble de microorganismes, principalement constitué de bactéries mais aussi de levures et de virus, qui se développe dans un organisme hôte et en symbiose avec celui-ci. L'être humain possède plusieurs microbiotes différents dans son organisme dont le microbiote intestinal, le microbiote pulmonaire ou encore le microbiote cutané. Chez un nouveau-né, le microbiote intestinal est constitué au moment de la naissance, notamment grâce aux bactéries du microbiote vaginal de la mère. L'alimentation et ensuite l'environnement de la petite enfance vont alors construire la diversité du microbiote principalement durant les trois premières années de vie. Le microbiote est ensuite stabilisé et reste globalement stable durant l'âge adulte. Cependant plusieurs facteurs, comme certaines pathologies, des traitements antibiotiques, des changements d'alimentation ou d'environnement brutaux peuvent être à l'origine d'une modification du microbiote. La diversité du microbiote s'appauvrit ensuite chez les personnes âgées.
- [0003] On sait que parmi tous les microbiotes du corps humain, le microbiote intestinal et le microbiote cutané sont les plus importants. Leur relation symbiotique avec leur hôte leur confère des fonctions importantes. La fonction primaire des microbiotes est de fermenter les substrats non digestibles par le corps humain comme les fibres alimentaires pour produire des acides gras à chaîne courte (AGCC), qui sont des sources d'énergie pour le corps humain. Les microbiotes sont aussi un moyen de défense de l'organisme. Par exemple la prolifération des bactéries bénéfiques du microbiote permet d'empêcher celle des bactéries pathogènes par effet de compétition. Certaines bactéries bénéfiques vont directement produire des molécules ou indirectement favoriser la production d'autres molécules luttant contre les bactéries pathogènes. Au niveau du microbiote intestinal, les bactéries qui le composent favorisent également la maturation et l'activation de cellules du système immunitaire et ainsi protègent

l'organisme contre les agressions d'agents pathogènes. Les microbiotes intestinales et cutanées produisent des petites molécules, appelées métabolites qui peuvent être absorbés par le corps au niveau de l'intestin ou de la peau et moduler diverses fonctions métaboliques comme l'inflammation, l'expression génique des cellules.

[0004] Cependant le microbiote peut être déséquilibré par un changement brutal dans l'environnement ou le mode vie, comme par exemple par la prise d'un traitement antibiotique. Lorsque le microbiote est déséquilibré on parle alors de dysbiose. Cette dysbiose peut être liée à une pathologie comme par exemple l'obésité ou alors des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Des études semblent également montrer une influence du microbiote dans le cas de plusieurs maladies et de la sévérité de leurs symptômes comme pour la maladie de Parkinson, la dépression chronique ou encore le cancer colorectal ou gastrique. Une dysbiose peut également favoriser l'apparition de maladies de peau telles que la dermatite atopique. Le microbiote des personnes atteintes de dermatite atopique possède une moins grande diversité que celui d'un individu à la peau saine. Cette faiblesse dans la diversité microbienne favorise la colonisation de la peau par des bactéries pathogènes tel *Staphylococcus aureus*. D'autres maladies cutanées, comme l'acné, peuvent être causées ou aggravées par une dysbiose. Plusieurs études ont mis en évidence la présence trop importante de la bactérie *Cutibacterium acnes* sur la peau des personnes souffrant d'acné. Un déséquilibre dans le microbiote peut donc être la source de troubles divers chez un même individu.

[0005] On sait que le corps est un écosystème où les intestins, la peau et le cerveau sont étroitement liés. En effet, une modification dans le microbiote de l'intestin peut entraîner des conséquences au niveau du cerveau ou de la peau. On appelle ce lien l'axe intestin-peau-cerveau. Ainsi, le microbiote de la peau produit des petites molécules, appelées métabolites qui peuvent activer les terminaisons nerveuses des neurones. (Valentina N. Lagomarsino, Aleksandar D. Kostic, Isaac M. Chiu. **Mechanisms of microbial–neuronal interactions in pain and nociception.** *Neurobiology of Pain*). Les intestins peuvent aussi communiquer des informations au cerveau grâce à la production de substances appelées neurotransmetteurs, comme par exemple la sérotonine (Soto, M., Herzog, C., Pacheco, J.A. et al. **Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism.** *Mol Psychiatry*). Le cerveau peut à son tour activer la production d'autres molécules par l'organisme, tel que le cortisol, couramment appelée l'hormone du stress, qui vont agir sur l'état de la peau. Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans cette communication intestin-peau-cerveau puisqu'il va métaboliser les aliments ingérés pour produire les neurotransmetteurs.

[0006] Une dysbiose même intestinale peut donc avoir des conséquences au niveau de la

peau ou du cerveau, entraînant ainsi la perturbation de la production de métabolites et de divers mécanismes du corps.

- [0007] Un traitement à base de *Glycine max* (WO2014150139A1) a été proposé afin de prévenir ou de traiter une dysbiose intestinale. Cependant ce traitement est concentré sur la production de glycéollines uniquement et possède donc un champ d'action limité.
- [0008] D'autres solutions à base de probiotiques ont été proposées comme par exemple une souche de *Lactobacillus plantarum* pour prévenir ou traiter la dysbiose intestinale et certains troubles gastro-intestinaux associés (WO2008105715A2) ou encore une souche de *Lactobacillus rhamnosus* pour traiter les dysbioses dues à un traitement antibiotique (WO2015159125A1). Cependant ces solutions font mention de souches vivantes de bactéries, qui ne sont donc pas stables dans le temps et peuvent alors induire une baisse d'efficacité avec le temps. De plus, les souches vivantes ont un effet limité, non seulement dû à leur stabilité dans le temps mais aussi dû à la diversité de la composition bactérienne du sujet qui peut limiter l'implantation de nouvelles bactéries et limiter leur efficacité.
- [0009] C'est en étudiant l'effet des produits fermentés sur la dysbiose que la demanderesse a découvert de manière tout à fait inattendue que les problèmes liés à une dysbiose intestinale et cutanée en même temps que les troubles de l'humeur et les imperfections de la peau peuvent être facilement résolus par une composition de graines de *Glycine max* fermentées.
- [0010] L'objet de la présente invention concerne donc une composition cosmétique ou pharmaceutique pour son utilisation dans la modulation des microbiotes de la peau et de l'intestin comprenant une association de bioactifs sélectionnés à partir de graines de *Glycine max*, parmi le groupe : citrulline, taurine, proline, phosphatidylsérine, GABA, ornithine, histidine, leucine, lipoteichoic acid, biotine, cystéine, éctoïne, acide malique, acide succinique et caractérisé en ce que la taurine est à une concentration de au moins 1 ppm et de préférence d'au moins 1 ppm en poids par rapport au poids total de bioactifs dans ladite composition.
- [0011] La citrulline est à une concentration de au moins 0.1 ppm et de préférence d'au moins 2 ppm en poids par rapport au poids total de bioactifs dans ladite composition.
- [0012] Il est à remarquer que l'invention concerne également le procédé de fermentation caractérisé en ce qu'il s'effectue en plusieurs étapes comprenant :
- [0013] (i) Une étape d'extraction des bactéries de plantes de *Glycine max* cultivés de manière biodynamique, sans utilisation de pesticides.
- [0014] (ii) Une étape de trempage des graines de *Glycine max*.
- [0015] (iii) Une étape de chauffage et de broyage des graines de *Glycine max*.
- [0016] (iv) Une étape de fermentation à une température comprise entre 35°C et 40°C

pendant une durée totale d'au moins 120 heures en présence des bactéries isolées à l'étape (i).

[0017] (v) Une étape de chauffage

[0018] (vi) Une étape de filtration comprenant un filtre de taille 0.6 µm

[0019] Pour se faire la demanderesse utilise des graines de *Glycine max* broyées et fermentées. Cet extrait est préparé par la collecte de graines de *Glycine max*. La demanderesse décrit ci-dessous un procédé de fermentation lente des graines de *Glycine max* en plusieurs étapes.

[0020] Les graines de *Glycine max* sont sélectionnés dans des plantations utilisant des techniques de cultivation biodynamique, sans utilisation de pesticides afin de développer un écosystème riche et diversifié de microbiotes sur la plante et dans le sol.

[0021] L'isolation et sélection de bactéries des graines de *Glycine max* se fait par prélèvement de matériel organique, culture des bactéries puis séquençage de l'ARN 16S. Les bactéries sont ensuite sélectionnées pour leurs effets bénéfiques. Les bactéries isolées de la plante *Glycine max* utilisées pour la culture comprennent au moins une bactérie du groupe : *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus Jensenii*, *Lactobacillus paracasei* subsp. *Paracasei*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus casei* subsp. *Casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Delbrueckii*, *Enterococcus faecium* et *Streptococcus thermophiles*

[0022] Le complexe de bactéries utilisées pour l'étape de fermentation comprend au minimum deux souches différentes et comprend de préférences 16 souches.

[0023] Les graines de *Glycine max* sont d'abord laissée dans l'eau pour une durée d'au moins douze heures pour les ramollir. Après cette étape de trempage, les graines sont broyées puis chauffées à 100°C. Les graines sont ensuite pressées pour produire du lait. Le lait est ensuite stérilisé. En effet la stérilisation est une technique qui a pour but de détruire tous les germes microbiens par l'action d'une température très élevée, d'un traitement chimique ou de l'action de rayons comme des rayons ultraviolets. Le lait est soumis à la stérilisation puisque ce processus va détruire les souches bactériennes qui ne vont pas produire les métabolites d'intérêt et permet à la culture injectée par la suite d'avoir une croissance sans compétition. La culture de bactéries dont au moins une est du type *Lactobacillus*, est donc inoculée dans le lait. En effet la demanderesse a découvert que cette souche de *Lactobacillus* produisait des métabolites ayant des propriétés de modulation du microbiote intestinal. L'étape de fermentation permet donc principalement la fermentation de cette bactérie d'intérêt. Cette étape est suivie

d'une étape de fermentation qui permet la croissance de cette bactérie et la production de ses métabolites. La fermentation a lieu à une température comprise entre 35°C et 40°C, dure un minimum de 120 heures et permet d'activer la production de métabolites par les bactéries dont au moins une bactérie est du genre *Lactobacillus*. Le résultat de l'étape de fermentation ainsi obtenu est ensuite récupéré et a pour caractéristique de contenir plus de 300 métabolites différents.

- [0024] Pour la clarté des explications qui suivent nous décidons d'appeler Superbiota une composition cosmétique ou pharmaceutique contenant des métabolites produits par le procédé décrit ici issus de la fermentation de graines de *Glycine max* par des bactéries isolées de graines de *Glycine max*.
- [0025] Les compositions Superbiota grâce à leurs propriétés possèdent plusieurs utilisations cosmétiques et pharmaceutiques. Les métabolites des compositions Superbiota sont des molécules déjà digérées par les bactéries et donc ne nécessite pas une digestion dans l'intestin et sont donc facilement absorbées à travers la paroi intestinale pour se retrouver dans la circulation sanguine et sont distribués aux cellules des organes du corps humain tel que le cerveau, les muscles, la peau, la masse adipeuse.
- [0026] Cependant l'effet premier des métabolites de Superbiota est la modulation des microbiotes intestinales et cutanées. Les bactéries des microbiotes communiquent entre elles par le biais de la sécrétion de métabolites. Ces métabolites sont détectés par les autres souches de bactéries et fungus et vont initier des réactions moléculaires conduisant à une modification de l'expression génique ainsi qu'une modification de la prolifération de ces organismes par le biais de la détection de quorum. Ce mécanisme est important pour le maintien de l'équilibre du microbiote et éviter la dysbiose qui peut conduire à diverses maladies. Le procédé de préparation des compositions de Superbiota décrit dans la présente invention permet de produire des métabolites ciblant la modulation des microbiotes intestinales et cutanées.
- [0027] Les métabolites produits par les bactéries sont détectés au niveau de l'intestin après l'ingestion d'une composition Superbiota par les bactéries composant le microbiote intestinal. Une fois ces métabolites détectés, leur présence va induire la prolifération de bactéries bénéfiques au microbiote et donc, par effet de compétition, limiter la prolifération de bactéries pathogènes. Cette incidence sur le microbiote intestinal va également avoir un impact sur le cerveau et la peau. En effet, dans les intestins se trouvent 200 millions de neurones qui communiquent constamment avec le cerveau. Les bactéries du microbiote intestinales produisent plusieurs substances dont des molécules appelées neurotransmetteurs. Ce sont ces neurotransmetteurs qui assurent la transmission des messages d'un neurone à l'autre, ce qui permet aux neurones des intestins de communiquer aux neurones du cerveau. Cette communication va induire la production d'autres substances par le cerveau, notamment les hormones, qui peuvent

avoir un impact direct sur la santé et l'apparence de la peau. Les métabolites contenus dans SUPERBIOTA vont donc réguler le microbiote intestinal, qui va ensuite pouvoir impacter le cerveau et la peau. L'objet de la présente invention est donc décrit comme une composition pharmaceutique pour son utilisation pour la modulation du microbiote intestinal et son rôle dans l'équilibre de l'axe intestin-peau-cerveau.

[0028] En favorisant la prolifération de certaines bactéries bénéfiques du microbiote intestinal, SUPERBIOTA va diminuer le risque de colonisation des intestins par des pathogènes et donc prévenir ou traiter un déséquilibre du microbiote intestinal. Ce déséquilibre dans le microbiote peut conduire à une inflammation de l'intestin et peut être associé à de nombreuses troubles gastro-intestinaux, comme par exemple le syndrome de l'intestin irritable. Ce syndrome est une maladie digestive qui se caractérise par des douleurs abdominales, des troubles du transit intestinal et dont la dysbiose intestinale est une des causes possibles ou souvent un facteur aggravant. En régulant le microbiote intestinal, les métabolites contenus dans SUPERBIOTA vont permettre d'éviter ou de traiter une dysbiose, diminuant ainsi l'intensité des symptômes de différents troubles intestinaux, comme la diarrhée, la constipation, ballonnements, syndrome du côlon irritable, maladies inflammatoires chroniques intestinales, maladies de Crohn. SUPERBIOTA est décrit comme une composition pharmaceutique utilisée dans la prévention ou la diminution des symptômes de certains troubles gastro-intestinaux, caractérisée en ce qu'elle favorise le traitement ou la prévention la dysbiose intestinale.

[0029] Diverses études ont démontré que certains troubles de l'humeur étaient caractérisés par une composition différente des microbiotes intestinales et cutané. Par exemple, les personnes souffrant de troubles bipolaires ont des niveaux inférieurs de bactéries produisant du butyrate comparés aux personnes saines (Shaohua Hu and al., **Gut Microbiota Changes in Patients with Bipolar Depression**. *Advanced Science*). Dans les intestins est produit la grande majorité de la sérotonine, un neurotransmetteur qui joue un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur. Un déficit en sérotonine peut être une des causes de troubles mentaux comme la dépression. La sérotonine, présente à la fois au niveau du cerveau et du système digestif, joue un rôle clef dans l'équilibre psychique. Certaines espèces du microbiote intestinal stimulent la production de sérotonine. La bactérie *Lactobacillus plantarum* produit notamment de la sérotonine tandis que les bactéries *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium longum* régule l'expression de la protéine transportant la sérotonine. Les métabolites contenus dans SUPERBIOTA favorisent la prolifération de ces trois bactéries. En prévenant la dysbiose intestinale et en régulant le microbiote, SUPERBIOTA favorise la production et le transport de la sérotonine dans les intestins. Parmi ces métabolites, SUPERBIOTA contient également du tryptophane, le précurseur à partir duquel la sérotonine est fabriquée. SUPERBIOTA apporte une solution aux troubles de l'humeur,

comme la dépression, l'insomnie, les troubles bipolaires. L'objet de la présente invention est donc décrit comme une composition pharmaceutique utilisée dans la prévention de certains troubles mentaux, caractérisée en ce qu'elle favorise la production et le transport de la sérotonine dans l'organisme.

[0030] L'axe intestine-peau-cerveau va permettre aux métabolites présents dans SUPERBIOTA d'avoir une action sur la peau, notamment chez les personnes souffrant d'inflammation de la peau et d'acné vulgaris. Une dysbiose intestinale et cutanée peut conduire à une grande variété de troubles dermatologiques inflammatoires, tels que l'acné vulgaire, la dermatite séborrhéique et le psoriasis. Par exemple, les personnes souffrant de psoriasis, une maladie de peau causée par une inflammation systémique, ont une composition différente en microbiote intestinale et cutanée. En effet, les personnes souffrant de psoriasis présentent moins de bactéries produisant des acides gras à chaîne courte (AGCC) comme l'*akkermansia muciniphila* et les *bifidobacterium*. Superbiota agit sur l'inflammation de la peau par deux mécanismes : premièrement, en apportant des acides gras à chaîne courte qui ont une activité anti-inflammatoire et par ailleurs en modulant le microbiote intestinal et en particulier augmentent les souches d'*akkermansia* et *bifidobacterium*, résultant en une augmentation de la production d'acides gras à chaîne courte. Superbiota agit aussi contre les imperfections de la peau, en particulier ceux causés par l'acné vulgaris. L'acné vulgaire est une maladie inflammatoire de la peau associée à la prolifération de *Cutibacterium acnes* (C.acnes). Il existe une forte relation entre microbiote intestinale, cutanée et acné. En effet, les individus souffrant d'acné modéré à sévère ont une composition en microbiote intestinale différente des gens sains. Une ingestion de Superbiota permet une modulation de la composition du microbiote intestinale résultant en une diminution des lésions cutanées. Superbiota a aussi un effet anti-acné quand il est directement appliqué sur la peau, en effet Superbiota contient de l'acide succinique qui a un effet inhibiteur contre C.acnes.

[0031] L'objet de la présente invention est ainsi décrit comme une composition pharmaceutique utilisée pour la protection de la peau contre les maladies causées ou aggravées par une dysbiose comme le psoriasis et la rosacée, une l'inflammation, comme la dermatite, le mélasma et les éruptions cutanées allergiques et de l'acné vulgaris caractérisée en ce qu'elle favorise l'équilibre de l'axe intestin-peau-cerveau.

[0032] L'objet de la présente invention concerne également la composition pharmaceutique pour son utilisation caractérisée en ce que la composition est sous la forme d'une émulsion huile dans eau ou eau dans huile, d'émulsion multiple, de microémulsion, de nano-émulsion, d'émulsion à phase gémellaires, d'émulsion PIT, de dispersion stable de deux phases non miscibles au moyen de gélifiant, de dispersion stable de deux phases non miscibles au moyen d'un ou plusieurs tensioactifs, d'un liquide, de gel

aqueux, de gel gras, de gel hydroalcoolique, de phase grasse, de suspension, de solution moussante ou non, de gel, d'émulsion lyophilisée ou de poudre.

- [0033] L'invention concerne également la composition pharmaceutique caractérisée en ce la composition se présente sous la forme de liquides, mousses, pâtes, boisson prête à l'emploi, lotions, émulsions, huiles, gels, sirops, solides, poudres, masques, stick, comprimés, capsules, sprays, aérosol, gélules, gelées, sirops, crèmes, patches, gels douche, shampoings.
- [0034] SUPERBIOTA est décrit comme une composition pour son utilisation comme composition pharmaceutique caractérisée en ce que la composition est sous la forme d'une émulsion huile dans eau ou eau dans huile, d'émulsion multiple, de microémulsion, de nano-émulsion, d'émulsion à phase gémellaires, d'émulsion PIT, de dispersion stable de deux phases non miscibles au moyen de gélifiant, de dispersion stable de deux phases non miscibles au moyen d'un ou plusieurs tensioactifs, d'un liquide, de gel aqueux, de gel gras, de gel hydroalcoolique, de phase grasse, de suspension, de solution moussante ou non, de gel, d'émulsion lyophilisée ou de poudre.
- [0035] Exemple 1 : Liste des métabolites de Superbiota
- [0036] A titre d'exemple, ci-après une liste non exhaustive des métabolites présent dans une composition de type SUPERBIOTA décrite par la présente invention: lysine, acide L-glutamique, bêtaïne-aldéhyde, glycine, alanine, sérine, proline, thréonine, tryptophane, glucose-6-phosphate, fructose-6-phosphate, acide pyruvique, acide L-lactique, acide 3hydroxybutyrique, acide 2hydroxybutyrique, acide succinique, L-cystéine, isoleucine, leucine, acide aspartique, glutathione, 4-hydroxy-L-proline, N-acétylornithine, homoarginine, homocitrulline, acide 2-6-diaminopimelique, L-asparagine, thioproline, acide citrique, acide isocitrique, acide D-gluconique, acide 3-phospho-D-glycerique, L-glutamine, L-citrulline,  $\beta$ -alanine, acide palmitique, acide stéarique, acide eicosanoïque, papaverine, cytosine, cytidine, uridine, adénosine, guanosine, acide  $\gamma$ -aminobutyrique, bêtaïne, L-homosérine, ornithine, choline, putrescine, spermidine, spermine, tyramine, L-méthionine, histidine, phénylalanine, arginine, tyrosine, tryptophane, D- glucose-1-phosphate, acide L-malique, acide glycerophosphorique, saccharopine, succinic acid, méthionine sulfoxyde, 3-méthylhistidine, saccharopine, papavérine, imazaquine, indole-3-carboxaldéhyde, lumichrome, acide chélidonique, kaempférol, acide D-galaturonique, acide galactarique, acide D-galacturonique, acide laurique, acide myristique, cytidine 5'-phosphate, uridine phosphate, adénosine 5'-phosphate, guanosine pentaphosphate, uridine diphosphate, adénosine diphosphate, guanosine diphosphate acide argininosuccinique, thyroxine, biotine, trigonelline, lobeline.
- [0037] Exemple 2 : Modulation du microbiote intestinal
- [0038] Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la consommation de Superbiota sur

les bactéries du microbiote intestinal.

[0039] Cette étude est réalisée avec 60 individus volontaires sans distinction de genre. Les participants ont été répartis par randomisation en deux groupes. Selon leur groupe, il a été demandé aux participants de consommer soit 100mg par jour de Superbiota soit un produit placebo durant quatre semaines.

[0040] Des échantillons de selles ont été prélevés et analysés avant et après la période de quatre semaines. Les résultats sont montrés dans le tableau suivant :

[0041] [Tableaux1]

	Augmentation du taux de bactéries pour le groupe ayant consommé SUPERBIOTA
<i>Bifidobacterium longum</i>	+27.5%
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	+24.6%
<i>Lactobacillus plantarum</i>	+28.6%
<i>Roseburia intestinalis</i>	+14.5%
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	+23.4%
<i>Akkermansia muciniphila</i>	+11.11%

[0042] On observe que le taux des six bactéries mesurées, naturellement présentes dans le microbiote intestinal, a augmenté d'au moins 11% pour les personnes ayant consommé SUPERBIOTA quotidiennement après quatre semaines. De plus, on observe qu'aucun changement significatif n'a été constaté dans le groupe placebo. Les bactéries étudiées dans cette étude ont démontré des effets bénéfiques sur la sante. Cela montre bien que les compositions SUPERBIOTA ont un effet sur la modulation du microbiote et que les compositions SUPERBIOTA peuvent être utilisé pour le traitement ou la prévention de la dysbiose intestinale comme indiqué a la revendication 4.

[0043] Exemple 3 : Modulation du microbiote cutané

[0044] Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de l'application de Superbiota sur les bactéries du microbiote cutané.

[0045] Cette étude est réalisée sur 20 participants hommes et femmes âgées de 25 à 50 ans. Les participants ont été répartis par randomisation en deux groupes. Selon leur groupe, il a été demandé aux participants de consommer d'appliquer une crème pour le corps contenant soit 2% d'un extrait de soja non fermenté (groupe SOJA NON FERMENTE), soit 2% d'une composition SUPERBIOTA (groupe SUPERBIOTA), soit 2% d'un placebo (eau) à appliquer une fois par jour.

[0046] Des échantillons de microbiote cutanées ont été prélevés au début et à la fin de l'étude. La quantification des bactéries totales présentes dans les échantillons par am-

plification par PCR des gènes de l'ARN r 16S, clonage et séquençage des produits PCR de l'ADNr 16S et alignement et analyse phylogénétique des séquences d'ADNr 16S.

[0047] Les résultats sont montrés dans le tableau suivant :

[0048] [Tableaux2]

	Groupe SOJA NON FERMENTE	Groupe SU- PERBIOTA
<i>Comptage de la diversité microbienne</i>	+ 4.7%	+ 12%
<i>Comptage de S.epidermis</i>	+ 20%	+42%

[0049] On observe une augmentation du nombre de souches bactériennes sur la peau dans les groupes de participants ayant appliqué l'extrait de soja non fermenté ou SUPERBIOTA. De même, on observe une augmentation du nombre de *S.epidermis* dans ces deux groupe. *S.epidermis* est une souche bactérienne cutanée bénéfique pour le maintien de l'immunité de la peau et de la balance microbienne. Cependant le groupe SUPERBIOTA a démontré des résultats supérieurs au groupe SOJA NON FERMENTE. Le groupe placebo n'a pas montré de changements significatifs.

[0050] Cela montre bien que les compositions SUPERBIOTA ont un effet sur le microbiote cutané supérieur à un extrait de soja non fermenté et peuvent être utilisée en traitement ou en prévention d'une dysbiose.

[0051] Exemple 3 : Modulation du microbiote de la bouche

[0052] Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la consommation de Superbiota sur les bactéries du microbiote oral.

[0053] Cette étude est réalisée avec 60 individus volontaires sans distinction de genre. Les participants ont été répartis par randomisation en deux groupes. Selon leur groupe, il a été demandé aux participants de consommer soit 100mg par jour de Superbiota soit un produit placebo durant quatre semaines.

[0054] Des échantillons buccaux ont été prélevés et analysés avant et après la période de quatre semaines. Les résultats sont montrés dans le tableau suivant :

[0055] [Tableaux3]

	Evolution du taux de type de bactéries pour le groupe ayant consommé SUPERBIOTA
<i>Bacteroidetes</i>	-45%
<i>Actinobacteria</i>	+64.5%
<i>Proteobacteria</i>	+53.8%

[0056] On observe que le taux de *Bacteroidetes* a diminué de 45% alors que le taux d'Acti-

*nobacteria* et de *Proteobacteria* ont respectivement augmentés de 64,5% et 53,8%. De plus, on observe qu'aucun changement significatif n'a été constaté dans le groupe placebo. Cela montre bien que les compositions SUPERBIOTA ont un effet sur la modulation du microbiote et que les compositions SUPERBIOTA peuvent être utilisées pour le traitement ou la prévention de la dysbiose intestinale comme indiqué à la revendication 4.

[0057] Exemple 4 : Amélioration de l'humeur

[0058] Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la consommation de Superbiota sur le ressenti de l'anxiété et de la dépression.

[0059] Cette étude est réalisée avec 60 individus volontaires sans distinction de genre. Les participants ont été répartis par randomisation en deux groupes. Selon leur groupe, il a été demandé aux participants de consommer soit 100mg par jour de Superbiota soit un produit placebo durant quatre semaines.

[0060] Des tests d'auto-évaluation ont été distribués et remplis par les participants avant et après la période de quatre semaines. Les résultats sont montrés dans le tableau suivant :

[0061] [Tableaux4]

	Evolution du score pour le groupe ayant consommé SUPERBIOTA
Score d'anxiété	-26.7%
Score de dépression	-22.2%

[0062] On observe que le ressenti de l'anxiété a diminué de 26.7% et que le ressenti de la dépression a diminué de 22.2%. De plus, on observe qu'aucun changement significatif n'a été constaté dans le groupe placebo. Cela montre bien que les compositions SUPERBIOTA ont un effet sur l'équilibre de l'axe intestin-peau-cerveau et en particulier améliorent les troubles de l'humeur, comme indiqué à la revendication 5 et 7.

[0063] Exemple 5 : Diminution des symptômes du syndrome de l'intestin irritable

[0064] Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la consommation de Superbiota sur les symptômes du syndrome de l'intestin irritable, plus précisément les douleurs abdominales et la fréquence des selles.

[0065] Cette étude est réalisée avec 60 individus volontaires sans distinction de genre. Les participants ont été répartis par randomisation en deux groupes. Selon leur groupe, il a été demandé aux participants de consommer soit 100mg par jour de Superbiota soit un produit placebo durant quatre semaines.

[0066] La sévérité des symptômes a été évaluée avant et après la période de quatre semaines. Les résultats sont montrés dans le tableau suivant :

[0067] [Tableaux5]

	Evolution des symptômes pour le groupe ayant consommé SUPERBIOTA
Douleurs abdominales	-29.5%
Fréquence des selles	-25.6%

[0068] On observe que l'intensité des douleurs abdominales a diminuée de 29.5% tandis que la fréquence des selles a diminuée de 25.6%. De plus, on observe qu'aucun changement significatif n'a été constaté dans le groupe placebo. Cela montre bien que les compositions SUPERBIOTA ont un effet sur la diminution des symptômes de troubles gastro-intestinaux, comme indiqué à la revendication 6.

[0069] Exemple 6 : Diminution des symptômes de l'acne vulgaris

[0070] Une étude a été réalisée afin d'évaluer l'effet de la consommation de Superbiota sur les symptômes de l'*acné vulgaris*, plus précisément les lésions inflammatoires et la sévérité de l'acné.

[0071] Cette étude est réalisée avec 60 individus volontaires sans distinction de genre. Les participants ont été répartis par randomisation en deux groupes. Selon leur groupe, il a été demandé aux participants de consommer soit 100mg par jour de Superbiota soit un produit placebo durant quatre semaines.

[0072] La sévérité des symptômes a été évaluée avant et après la période de quatre semaines. Les lésions inflammatoires ont été dénombrées et la sévérité de l'acné a été mesurée en utilisant le système de notation de Cufflin. Les résultats sont montrés dans le tableau suivant :

[0073] [Tableaux6]

	Evolution des symptômes de l'acné pour le groupe ayant consommé SUPERBIOTA
Lésions inflammatoires	-20%
Sévérité de l'acné	-16%

[0074] On observe que la présence de lésions inflammatoires a diminuée de 20% et que la sévérité de l'acné a diminuée de 16%. De plus, on observe qu'aucun changement significatif n'a été constaté dans le groupe placebo. Cela montre bien que les compositions SUPERBIOTA ont effet sur l'équilibre de l'axe intestin-peau-cerveau, ainsi qu'un effet sur la protection de la peau contre les dommages de l'inflammation et contre les imperfections de la peau, comme indiqué à la revendication 8.

## Revendications

- [Revendication 1] Composition pharmaceutique pour son utilisation dans la modulation des microbiotes de la peau et de l'intestin comprenant au moins une association de citrulline, proline, phosphatidylsérine, GABA, ornithine, histidine, leucine, lipoteichoic acid, biotine, cystéine, éctoïne, acide malique, acide succinique et ayant été produits par la fermentation de graines de *Glycine max* caractérisée en ce que la citrulline est à une concentration de au moins 0.1 ppm et de préférence d'au moins 2 ppm en poids par rapport au poids total de bioactifs dans ladite composition.
- [Revendication 2] Procédé de préparation d'une composition selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend :
- i. Une étape d'extraction des bactéries de plantes de *Glycine max* cultivés dans une plantation de manière biodynamique, sans utilisation de pesticides,
  - ii. Une étape de trempage des graines de *Glycine max*,
  - iii. Une étape de chauffage et de broyage des graines de *Glycine max*,
  - iv. Une étape de fermentation à une température comprise entre 35°C et 40°C pendant une durée totale d'au moins 120 heures en présence des bactéries isolées à l'étape (i),
  - v. Une étape de chauffage,
  - vi. Une étape de filtration comprenant un filtre de taille 0.6 µm.
- [Revendication 3] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 2, pour son utilisation dans le traitement ou la prévention de la dysbiose, de préférence de la dysbiose intestinale et/ou cutanée.
- [Revendication 4] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour son utilisation dans la prévention ou la diminution des symptômes de troubles gastro-intestinaux.
- [Revendication 5] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour son utilisation dans l'augmentation de la production et le transport de la dopamine dans l'organisme.
- [Revendication 6] Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que la composition est sous la forme d'une émulsion huile dans eau ou eau dans huile, d'émulsion multiple, de microémulsion, de nano-émulsion, d'émulsion à phase gémellaires,

d'émulsion PIT, de dispersion stable de deux phases non miscibles au moyen de gélifiant, de dispersion stable de deux phases non miscibles au moyen d'un ou plusieurs tensioactifs, d'un liquide, de gel aqueux, de gel gras, de gel hydroalcoolique, de phase grasse, de suspension, de solution moussante ou non, de gel, d'émulsion lyophilisée ou de poudre.

[Revendication 7]

Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que la composition se présente sous la forme de liquides, mousses, pâtes, boisson prête à l'emploi, lotions, émulsions, huiles, gels, sirops, solides, poudres, masques, stick, comprimés, capsules, sprays, aérosol, gélules, gelées, sirops, crèmes, patches, gels douche, shampoings.

# 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**

PENG MO ET AL: "Dysbiosis of intestinal microbiota induced by dietary oxidized fish oil and recovery of diet-induced dysbiosis via taurine supplementation in rice field eel (*Monopterus albus*)",  
AQUACULTURE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL,  
vol. 512, 6 juillet 2019 (2019-07-06),  
XP085874763,  
ISSN: 0044-8486, DOI:  
10.1016/J.AQUACULTURE.2019.734288  
[extrait le 2019-07-06]

CN 107 648 057 A (NOX BELLCOW COSMETICS CO LTD) 2 février 2018 (2018-02-02)

LI SHUHONG ET AL: "Characterization of physicochemical properties of fermented soybean curd residue by *Morchella esculenta*",  
INTERNATIONAL BIODETERIORATION & BIODEGRADATION, ELSEVIER, AMSTERDAM , NL,  
vol. 109, 2 février 2016 (2016-02-02),  
pages 113-118, XP029464889,  
ISSN: 0964-8305, DOI:  
10.1016/J.IBIOD.2016.01.020

CLAPP MEGAN ET AL: "Gut Microbiota's Effect on Mental Health: The Gut-Brain Axis",  
CLINICS AND PRACTICE, [Online]  
vol. 7, no. 4,  
1 septembre 2017 (2017-09-01), pages  
131-136, XP055863964,  
ISSN: 2039-7275, DOI: 10.4081/cp.2017.987  
Extrait de l'Internet:  
URL: <http://www.clinicsandpractice.org/index.php/cp/article/viewFile/987/835>  
[extrait le 2021-11-22]

AHMADI SHOKOUH ET AL: "A human-origin probiotic cocktail ameliorates aging-related leaky gut and inflammation via modulating the microbiota/taurine/tight junction axis",  
JCI INSIGHT,  
vol. 5, no. 9, 7 mai 2020 (2020-05-07),  
XP055863960,  
ISSN: 2379-3708, DOI:  
10.1172/jci.insight.132055

SALEM IMAN ET AL: "The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis",

FRONTIERS IN MICROBIOLOGY,  
vol. 9, 10 juillet 2018 (2018-07-10),  
XP055863971,  
Lausanne  
ISSN: 1664-302X, DOI:  
10.3389/fmicb.2018.01459

CN 110 339 206 A (YUE MAOXING)  
18 octobre 2019 (2019-10-18)

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

WO 2015/159125 A1 (GERVAIS DANONE SA [FR];  
AGRONOMIQUE INST NAT RECH [FR])  
22 octobre 2015 (2015-10-22)

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

NEANT