

WO 2013/068704 A1

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle
Bureau international



WIPO | PCT



(10) Numéro de publication internationale

WO 2013/068704 A1

(43) Date de la publication internationale
16 mai 2013 (16.05.2013)

- (51) Classification internationale des brevets :**
A23K 1/165 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A23L 1/29 (2006.01) A61K 36/21 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :**
PCT/FR2012/052600
- (22) Date de dépôt international :**
12 novembre 2012 (12.11.2012)
- (25) Langue de dépôt :**
français
- (26) Langue de publication :**
français
- (30) Données relatives à la priorité :**
1160280 10 novembre 2011 (10.11.2011) FR
- (71) Déposants : INSTITUT BIOPHYTIS SAS [FR/FR]; Parc Biocitech, 102 avenue Gaston Roussel, F-93230 Romainville (FR). UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE [FR/FR]; Tour Centrale, 4 Place Jussieu, F-75005 Paris (FR).**
- (72) Inventeurs : LAFONT, René; 30 rue Claude Lorrain, F-75016 Paris (FR). CLEMENT, Karine; 14 rue de Picardie, F-75003 Paris (FR). RIZKALLA, Salwa; 6 place Joseph Cugnot, F-94150 Rungis (FR). VEILLET, Stanislas; 3 rue du Docteur Maxime Ménard, F-91600 Savigny Sur Orge (FR). FOUCault, Anne-Sophie; 22, Rue du Docteur Lucas-Championnière, F-75013 Paris (FR). DIOH, Waly; 16 rue Alfred Leblanc, F-91220 Bretigny Sur Orge (FR).**
- (74) Mandataire : CHAUVEAU, Ariane; Schmit Chrétien SAS, 8, place du Ponceau, F-95031 Cergy Pontoise Cedex (FR).**
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.**
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**

Publiée :

— *avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))*

(54) Title : PHYTOECDYSONES FOR USE IN WEIGHT STABILISATION AFTER A WEIGHT-LOSS DIET

(54) Titre : PHYTOECDYSONES POUR LEUR UTILISATION DANS LA STABILISATION DU POIDS APRÈS UN RÉGIME AMAIGRISSANT

(57) Abstract : The invention relates to phytoecdysones which can be used in order to avoid weight gain in obese mammals previously having undergone a hypocaloric weight-loss diet. The phytoecdysones are advantageously added to a food composition. According to the invention, the phytoecdysones can be from plants, such as quinoa.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte aux phytoecdysones pour leur utilisation afin d'éviter la reprise pondérale chez les mammifères obèses soumis au préalable à un régime hypocalorique amaigrissant. Les phytoecdysones sont avantageusement incorporées dans une composition alimentaire. Selon l'invention, les phytoecdysones peuvent être issues de plantes, telles que le quinoa.

Phytoecdyses pour leur utilisation dans la stabilisation du poids
après un régime amaigrissant

Domaine technique

5

L'invention concerne les phytoecdyses, apportées pures ou contenues dans un extrait, pour leur utilisation dans la stabilisation du poids après un régime amaigrissant.

Plus particulièrement, l'invention permet d'éviter la reprise de poids
10 des mammifères obèses préalablement soumis à un régime amaigrissant.

Etat de la technique

La surcharge pondérale et l'obésité sont de nos jours des états
15 physiopathologiques dont la prévalence augmente régulièrement dans le monde entier. En Europe et aux USA, un individu est considéré en surcharge pondérale dès lors que son indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25. Il est considéré comme obèse dès que son IMC est supérieur à 30.

Ce désordre physiologique peut être à l'origine de nombreuses
20 complications de santé. Par exemple, le syndrome métabolique est une perturbation physiologique le plus souvent liée au surpoids. On reconnaît qu'une personne est atteinte du syndrome métabolique lorsqu'elle présente au moins trois des cinq signes cliniques associés à cet état, à savoir une obésité viscérale ou abdominale, une hypertriglycéridémie, une dyslipidémie
25 athérogène, une hypertension et une hyperglycémie (Isomaa et al., 2001). L'obésité augmente par ailleurs en elle-même les risques de développer un diabète de type II, ou diabète gras, et des maladies cardio-vasculaires (Rexrode et al., 1998).

Une méthode pour qu'un mammifère obèse perde du poids et de la
30 masse grasse est de suivre un régime hypocalorique, éventuellement associé à des médicaments et/ou compléments alimentaires, ainsi qu'à une activité physique régulière. Cependant, après une première phase de perte de poids, il est fréquent d'observer une reprise de poids chez les individus soumis au régime hypocalorique (Ulen et al., 2008). Ce phénomène est
35 connu sous le nom d'« effet rebond ».

De nombreux compléments alimentaires ou aliments fonctionnels ont été développés pour favoriser la perte de poids chez le mammifère en surpoids (Saper et al., 2004) et prévenir le développement du diabète (McWorther, 2001) et des maladies cardiovasculaires. La plupart des 5 produits alimentaires actuellement sur le marché font preuve d'une efficacité insuffisante pour agir sur l'obésité abdominale et, dans certains cas, ils se sont révélés être toxiques (Pittler et al., 2005). Par ailleurs, ils ne présentent pas d'efficacité à prévenir l'effet rebond après une certaine durée de régime alimentaire hypocalorique.

10 Il est donc nécessaire d'identifier de nouvelles molécules naturelles, déjà présentes dans l'alimentation des mammifères, pour développer des ingrédients et des aliments fonctionnels non toxiques et efficaces à long terme sur la masse grasse.

15 Les phytoecdysones sont des ecdystéroïdes d'origine végétale. Il s'agit de molécules naturelles de la famille des triterpènes, relativement abondantes dans le règne végétal où elles sont présentes chez 5% des plantes sauvages (Báthori et Pongrács, 2005).

20 Comme décrit dans le brevet FR2924346 au nom de la Demanderesse, les phytoecdysones, en particulier la 20-hydroxyecdysone, sont connues pour diminuer l'augmentation de la masse grasse chez les mammifères soumis à un régime hypercalorique obésifiant.

En outre, ces molécules présentent des propriétés antioxydantes (Kuzmenko et al., 2001) et sont dépourvues de toxicité (Ogawa et al., 1974).

25 *Exposé de l'invention*

Les inventeurs ont découvert que l'ingestion de phytoecdysones, par des mammifères obèses permet de diminuer le phénomène de reprise de poids suite à une première phase de perte de poids grâce à un régime 30 hypocalorique.

Plus précisément, les individus soumis à un traitement par des phytoecdysones stabilisent leur poids, voire continuent à perdre du poids, au cours d'une phase dite de stabilisation, durant laquelle un groupe témoin reprend du poids.

35 Par ailleurs, durant cette phase de stabilisation, les individus soumis à

un traitement par des phytoecdysones présentent une taille adipocytaire plus faible que le groupe témoin. Ils présentent en outre une insulinémie plus faible et une meilleure sensibilité à l'insuline que le groupe témoin.

L'invention propose donc de mettre en œuvre des phytoecdysones, 5 particulièrement la 20-hydroxyecdysone, pour éviter la reprise de poids chez les mammifères obèses soumis à un régime hypocalorique amaigrissant.

Péférentiellement, les phytoecdysones sont également utilisées pour stabiliser, voire continuer à réduire, le diamètre adipocytaire pendant la phase de stabilisation après un régime hypocalorique amaigrissant.

10 Péférentiellement, les phytoecdysones sont également utilisées pour stabiliser la sensibilité à l'insuline améliorée par un régime hypocalorique amaigrissant préalable. Outre leur effet dans le traitement de l'obésité, les phytoecdysones présentent donc un intérêt dans le traitement du diabète, notamment du diabète de type II.

15 Les phytoecdysones utilisées peuvent être obtenues par extraction, à partir de plantes. On peut également utiliser des ecdysones préparées par hémisynthèse.

20 Les phytoecdysones sont préférentiellement choisies parmi la 20-hydroxyecdysone, la makistérone A, la 24-épi-makistérone A, la 24(28)-déhydro-makistérone A, la 20,26-dihydroxyecdysone et les mélanges de deux ou plus de ces composés.

25 Les phytoecdysones peuvent être apportées pures, ou sous forme d'extraits de plantes plus ou moins enrichis. Avantageusement, les phytoecdysones mises en œuvre selon l'invention se présentent sous la forme d'un extrait de plantes enrichi en phytoecdysones, ledit extrait contenant au moins 1% en masse de phytoecdysones. Péférentiellement, l'extrait contient entre 1% et 7% de phytoecdysones, plus préférentiellement entre 1.5% et 3% et encore plus préférentiellement 2% en masse de phytoecdysones.

30 Les plantes alimentaires à partir desquelles sont réalisés les extraits selon l'invention sont avantageusement choisies parmi les Chénopodiacées, en particulier le quinoa et les épinards (Findeisen, 2004). Des plantes médicinales peuvent également être utilisées pour développer des extraits riches en phytoecdysones.

35 Péférentiellement, un extrait de plantes enrichi en phytoecdysones

selon l'invention provient d'un extrait de quinoa. En effet, le quinoa est une pseudo-céréale comestible naturellement riche en phytoecdyses (Zhu et al., 2001 ; Dini et al., 2005). Il est ainsi possible de compléter l'alimentation par ingestion d'un extrait de quinoa enrichi en phytoecdyses, en 5 introduisant cet extrait dans un aliment, tel qu'un produit laitier ou une boisson, ou en le consommant en tant que complément alimentaire, par exemple sous forme de gélules.

Le quinoa représente à ce jour la plante alimentaire la plus riche en phytoecdyses. Les graines de quinoa contiennent un mélange de 10 phytoecdyses (Zhu et al., 2001). Ces phytoecdyses sont particulièrement abondantes dans l'enveloppe des graines de quinoa. Par exemple, une ration de graines de quinoa de 60 grammes (poids sec) apporte entre 15 et 25 milligrammes de 20-hydroxyecdysone.

Les phytoecdyses mises en œuvre selon l'invention se présentent 15 avantageusement sous la forme d'une composition pouvant être administrée par voie orale.

La composition s'entend par exemple d'un produit alimentaire tel qu'une boisson, un produit laitier ou autre. Bien entendu, la composition peut être une composition médicinale, par exemple utilisée sous forme de pilules 20 qui contiennent ainsi une dose bien précise de phytoecdyses.

Avantageusement, les phytoecdyses sont administrées par voie orale à raison de 0,3 à 2,0 mg par Kg de masse corporelle et par jour, de préférence 0,5 mg par Kg et par jour.

Un autre objet de l'invention est un procédé de préparation d'un extrait 25 de quinoa enrichi en une ou plusieurs phytoecdyses, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- extraction à l'eau de graines de quinoa ;
- séparation solide/liquide et centrifugation de l'extrait aqueux ;
- chauffage du surnageant de sorte à précipiter des protéines ;
- purification par chromatographie du surnageant de sorte à l'enrichir 30 en phytoecdyses.

L'invention se rapporte également à l'extrait de quinoa issu du procédé susmentionné. Cet extrait peut avantageusement être utilisé pour éviter la reprise de poids chez les mammifères obèses soumis à un régime 35 hypocalorique amaigrissant, comme décrit ci-dessus.

Brève description des figures

Figures 1A, 1B: Graphiques représentant l'évolution pondérale
5 d'individus obèses soumis à un régime hypocalorique ;
- Figures 2A, 2B: Graphiques représentant l'évolution du diamètre
adipocytaire d'individus obèses soumis à un régime hypocalorique ;
- Figures 3A, 3B: Graphiques représentant l'évolution de l'insulinémie
d'individus obèses soumis à un régime hypocalorique ;
10 - Figures 4A, 4B: Graphiques représentant l'évolution de la sensibilité
à l'insuline d'individus obèses soumis à un régime hypocalorique ;
- Figure 5 : Formules chimiques de phytoecdyses présentes dans
une composition selon un mode de réalisation de l'invention.

15 *Description détaillée*

Dans l'invention, on propose d'apporter une dose de phytoecdyses
sous la forme de molécules purifiées, ou par le biais d'un extrait de plantes
enrichi en phytoecdyses, afin d'éviter la reprise pondérale, ou « effet
20 rebond », chez les mammifères obèses soumis à un régime hypocalorique
amaigrissant.

Selon l'invention, il est possible d'apporter cette dose de
phytoecdyses sous la forme d'un extrait de plantes, telles que de quinoa,
incorporé par exemple dans un aliment entrant dans l'alimentation courante
25 d'un individu. En effet, 1 gramme d'extrait de quinoa enrichi à hauteur de 2 %
en poids de phytoecdyses, contient 20 milligrammes de phytoecdyses.
Pour obtenir la même quantité de phytoecdyses à partir de graines de
quinoa, il faudrait consommer de 50 grammes de graines de quinoa non
traitées (Dini et al., 2005 ; Kumpun et al., 2011). L'extrait de quinoa selon
30 l'invention peut ainsi contenir jusqu'à 50 fois plus de phytoecdyses que les
graines de quinoa dont il est issu.

I - Exemple de procédé de préparation d'extrait de quinoa enrichi en phytoecdysones (Extrait A)

Les graines de Quinoa sont tout d'abord moulues pour séparer la farine et le son de la graine. On procède à une extraction, en ajoutant 4.000 5 L d'eau à 400 Kg de son de graines. L'extrait aqueux subit une séparation solide/liquide suivie d'une centrifugation. Le surnageant ainsi obtenu est traité à la chaleur à 90 °C pour précipiter les protéines. L'extrait aqueux est ensuite purifié par passage sur une colonne de résine alimentaire dans le but de l'enrichir en phytoecdysones. L'éluat éthanolique est ensuite séché par 10 *spray drying* après ajout d'une quantité de maltodextrine, appropriée pour ajuster à la teneur de 2 ± 0,2 % en poids de 20-hydroxyecdysone (20E).

Une telle extraction séquentielle permet de supprimer de l'extrait les saponines, abondantes dans les graines de quinoa (Muir et al., 2002), qui conféreraient un goût amer audit extrait, ainsi que la majorité des sucres.

15 L'extrait obtenu contient un mélange de phytoecdysones dont 85-90 % correspondent à la 20-hydroxyecdysone, et le restant à d'autres phytoecdysones de structure très voisine, comme la makistérone A, la 24-épi-makistérone A, la 24(28)-déhydro-makistérone A ou la 20,26-dihydroxyecdysone (Kumpun et al., 2011). Les structures de ces composés 20 sont représentées sur la figure 5.

Un extrait analogue à l'extrait A, utilisable dans le cadre de l'invention, est notamment commercialisé sous la marque Quinolia®.

II - Etude clinique en double aveugle des effets de l'extrait A sur des 25 individus obèses soumis à un régime hypocalorique pendant 6 semaines suivi d'un régime de stabilisation pendant 6 semaines

Protocole

30 L'effet de l'extrait A a été étudié dans le cadre d'une étude clinique en double aveugle sur 60 volontaires en surpoids et obèses composés de 18 hommes et 42 femmes de BMI 27 à 38. Les volontaires sont soumis à un régime hypocalorique de 1200 Kcal chez les femmes et 1500 Kcal chez les hommes durant 6 semaines. Le régime hypocalorique est suivi d'un régime 35 de stabilisation de 6 semaines, avec un apport calorique de 20% supérieur à

celui du régime hypocalorique. Les paramètres tels que l'insulinémie, l'évolution pondérale, le diamètre adipocytaire et la force musculaire ont été mesurés lors des visites de début et de fin de phase de régime hypocalorique et de stabilisation.

5 Les sujets ont été répartis en deux groupes. Un premier groupe (groupe « extrait A ») a reçu 6 gélules d'extrait A contenant au total 40 mg de phytoecdyses, en 3 prises quotidiennes, durant toute la durée du test.

Un deuxième groupe témoin (groupe « placebo ») a reçu 6 gélules de placebo en 3 prises quotidiennes, pendant la même durée.

10 Les différentes mesures ont été effectuées en début de traitement (S0), au bout de la sixième semaine de régime (S6) et au bout de la douzième semaine de régime (S12).

Mesure de l'évolution pondérale lors des régimes d'amaigrissement et de
15 stabilisation

L'effet de l'extrait A lors d'un régime hypocalorique a été étudié sur l'évolution pondérale (Figures 1A et 1B).

20 Les groupes « placebo » et « extrait A » montrent des pertes de poids respectives de 4,05 et 3,86 kg lors de la première phase du régime, dite phase d'amaigrissement.

Lors de la deuxième phase du régime, dite phase de stabilisation, le groupe « extrait A » continue à perdre du poids (-0,483 kg) alors que le groupe « placebo » enregistre un gain moyen de +0,504 kg.

25 L'étude de l'évolution relative du poids des individus testés montre que le groupe « extrait A » ne présente que 10% d'individus ayant montré un rebond (gain de 0,05 à 0,1 kg/jour), valeur à comparer aux 28 % du groupe « placebo ».

30 Le même groupe « extrait A » présente 20% d'individus ayant perdu entre 0,06 et 0,15 kg/jour, alors que dans le groupe « placebo », cette catégorie ne représente que 10% des individus.

Mesure du diamètre adipocytaire lors des régimes d'amaigrissement et de
stabilisation

35 L'effet de l'extrait A lors d'un régime hypocalorique a été étudié sur l'évolution du diamètre adipocytaire (Figures 2A et 2B).

En phase d'amaigrissement, le diamètre adipocytaire moyen est réduit aussi bien dans le groupe « extrait A » (-10,94 µm) que dans le groupe « placebo » (-8.80 µm).

En phase de stabilisation, le diamètre moyen continue à diminuer, et 5 on détecte une différence significative entre les groupes « extrait A » (-9,25 µm) et le groupe « placebo » (-5.99 µm).

Ce résultat est à relier à une perte de masse grasse supérieure en phase de stabilisation dans le groupe « extrait A ». En effet, la perte de masse grasse induite lors de la phase de stabilisation est de -0,74 kg pour le 10 groupe « extrait A » alors que celle du groupe « placebo » n'est que de -0,33 kg.

Mesure de l'évolution de l'insulinémie et de la résistance à l'insuline lors des régimes hypocalorique et de stabilisation

15 L'effet de l'extrait A a été étudié sur l'évolution de l'insulinémie (Figures 3A et 3B) et de la résistance à l'insuline (Figures 4A et 4B). L'indice HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*, Figures 4A et 4B) est un marqueur de la résistance à l'insuline.

20 L'insuline plasmatique diminue pendant la phase d'amaigrissement dans le groupe « extrait A » (-18,90 pmol/L) et le groupe « placebo » (-12,60 pmol/L). Celle-ci remonte fortement en phase de stabilisation dans le groupe « placebo » (7,69 pmol/L), alors qu'elle se stabilise dans le groupe « extrait A ». Le traitement à l'extrait A permet de stabiliser les taux d'insuline plasmatique dans la phase de stabilisation et de les diminuer 25 significativement plus que le placebo tout au long du traitement.

La résistance à l'insuline, mesurée avec l'indice HOMA-IR, diminue dans les deux groupes pendant la phase d'amaigrissement. Elle reste constante dans le groupe « extrait A » durant la phase de stabilisation, alors qu'elle ré-augmente significativement dans le groupe « placebo ».

30

Conclusions

L'administration de l'extrait A permet aux sujets obèses d'éviter une reprise pondérale durant la deuxième phase, dite phase de stabilisation, du 35 régime hypocalorique amaigrissant.

Par ailleurs, l'administration de l'extrait A permet une diminution plus importante de la masse grasse et du diamètre adipocytaire moyen, lors de la phase de stabilisation.

L'administration de l'extrait A permet enfin de diminuer l'insulinémie et
5 de maintenir lors de cette même phase l'amélioration de la sensibilité à l'insuline apportée par le régime hypocalorique.

Références

- Báthori M, Pongrácz Z. 2005. Phytoecdysteroids – from isolation to their effects on humans. Current Medicinal Chemistry 12, 153–172.
- 5 Dini I, Tenore GC, Dini A. 2005. Nutritional and antinutritional composition of Kancolla seeds: An interesting and underexploited andine food plant. Food Chemistry, 92, 125–132.
- Flndeisen E. 2004 Ecdysteroids in Human food (Ecdysteroids in der menschlichen Nahrung). PhD thesis, University of Marburg, Germany.
- 10 Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahtii K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. 2001. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 24(4), 683-689.
- Kumpun S, Maria A, Crouzet C, Evrard-Todeschi N, Girault JP, Lafont R. 2011. Ecdysteroids from *Chenopodium quinoa* Willd., an ancient Andean crop of high nutritional value, Food Chemistry 125, 1226-1234.
- 15 Kuzmenko AI, Niki E, Noguchi N. 2001. New functions of 20-hydroxyecdysone in lipid peroxidation. Journal of Oleo Science 50, 497-506.
- McWorther LS. 2001. Biological complementary therapies: a focus on botanical products in diabetes. Diabetes Spectrum 14, 199-208.
- 20 Ogawa S, Nishimoto N, Matsuda H. 1974. Pharmacology of ecdysones in vertebrates. In: Invertebrate Endocrinology and Hormonal Heterophily (Burdette, W. J. ed.) Springer, New York. 341-344.
- Pittler MH, Schmidt K, Ernst E. 2005. Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction : systematic review. Obesity Review 6, 93-111.
- 25 Rexrode K, Carey V, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE. 1998. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA 280, 1843-1848.
- Saper RB, Eisenberg DM, Phillips RS. 2004. Common dietary supplements for weight loss. American Family Physician 70(9), 1731-1738.
- 30 Ulen CG, Huizinga M, Beech B, Elasy TA. 2008. Weight regain prevention. Clinical Diabetes 26(3), 100-113.
- Zhu N, Kikusaki H, Vastano BC, Nakatani N, Karwe MV, Rosen RT, Ho CT. 2001. Ecdysteroids of quinoa seeds (*Chenopodium quinoa* Willd.). Journal of Agricultural and Food Chemistry 49, 2576-2578.

REVENDICATIONS

1- Phytoecdyses pour leur utilisation afin d'éviter la reprise
5 pondérale chez les mammifères après un régime hypocalorique
amaigrissant.

2- Phytoecdyses selon la revendication 1, pour leur utilisation afin
de stabiliser le diamètre adipocytaire après un régime hypocalorique
10 amaigrissant.

3- Phytoecdyses selon la revendication 1 ou la revendication 2,
pour leur utilisation afin de stabiliser la sensibilité à l'insuline améliorée par
un régime hypocalorique amaigrissant préalable.
15

4- Phytoecdyses selon l'une des revendications précédentes, telles
qu'elles sont choisies parmi la 20-hydroxyecdysone, la makistérone A, la 24-
épi-makistérone A, la 24(28)-déhydro-makistérone A, la 20,26-
dihydroxyecdysone et les mélanges de deux ou plus de ces composés.
20

5- Phytoecdyses selon l'une des revendications précédentes,
apportées sous forme d'un extrait de plantes.

6- Phytoecdyses selon la revendication 5, telles que l'extrait
25 comporte au moins 1% en masse de phytoecdyses.

7- Phytoecdyses selon l'une des revendications 5 à 6, telles que
l'extrait de plantes provient du quinoa.

8- Phytoecdyses selon l'une des revendications précédentes,
incorporées à une composition pouvant être administrée par voie orale.
30

9- Procédé de préparation d'un extrait de quinoa enrichi en une ou
plusieurs phytoecdyses, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

- 35 - extraction à l'eau de graines de quinoa;
- séparation solide/liquide et centrifugation de l'extrait aqueux ;
- chauffage du surnageant de sorte à précipiter les protéines ;

12

- purification par chromatographie du surnageant de sorte à l'enrichir en phytoecdyses.

1/2

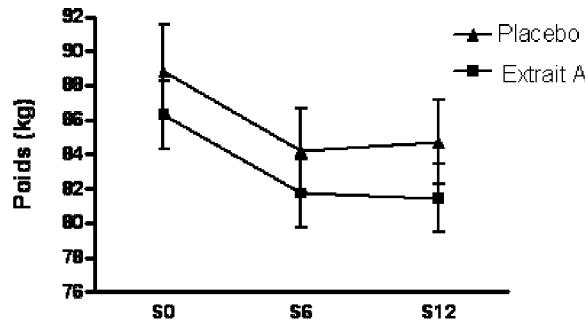


Fig. 1A

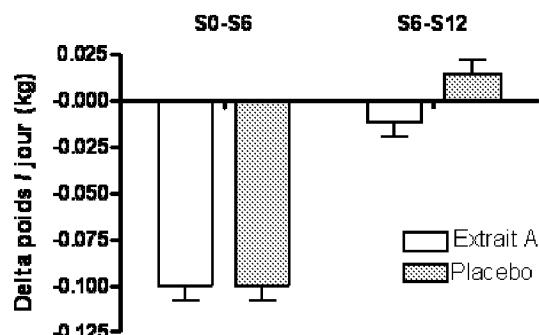


Fig. 1B

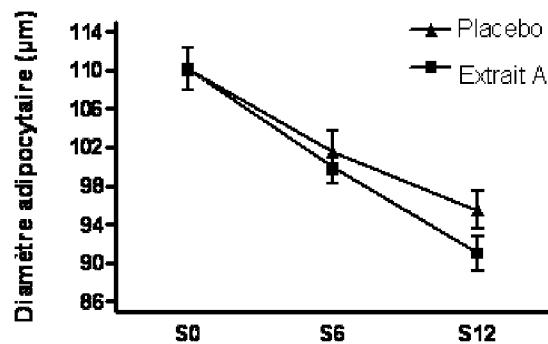


Fig. 2A

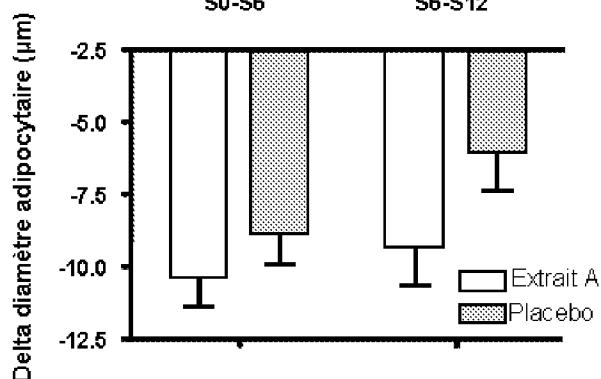


Fig. 2B

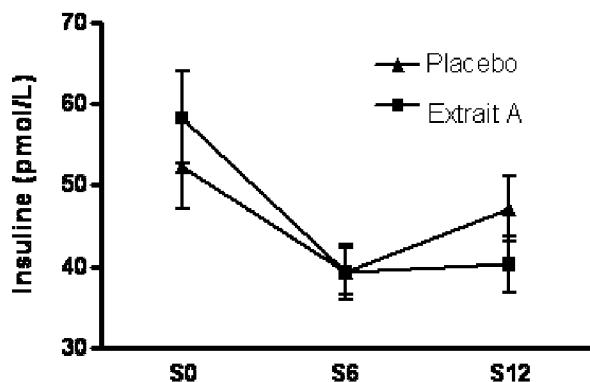


Fig. 3A

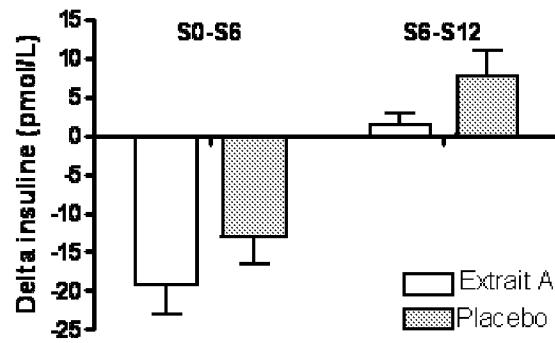


Fig. 3B

2/2

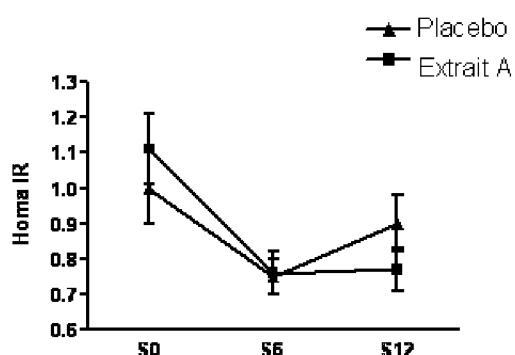


Fig. 4A

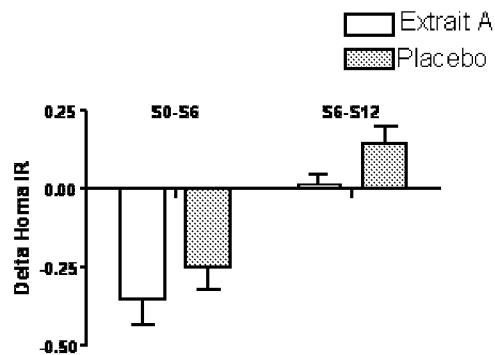
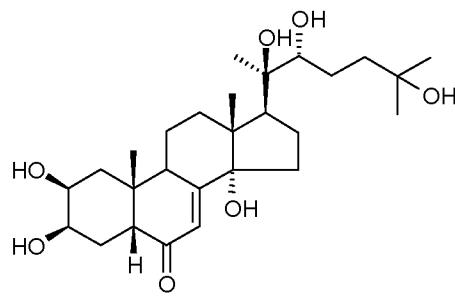
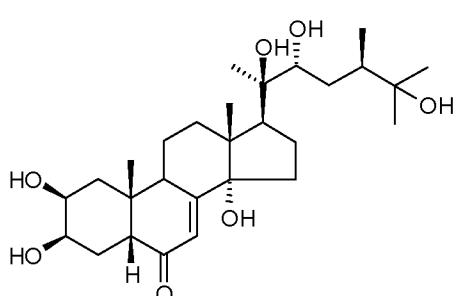


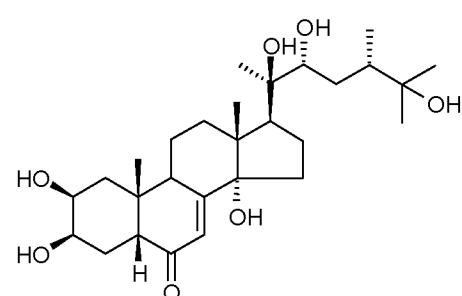
Fig. 4B



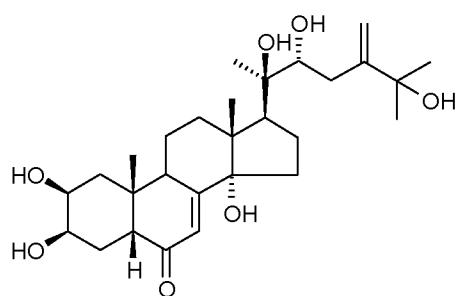
20-HYDROXYECDYSONE



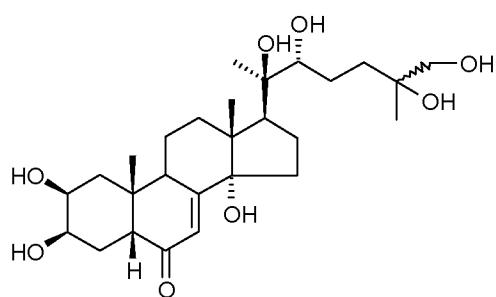
MAKISTERONE A



24-EPI-MAKISTERONE A



24(28)-DEHYDRO-MAKISTERONE A



20,26-DIHYDROXYECDYSONE

Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/052600

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	A23K1/165	A23L1/29	A23L1/30	A61K31/56
ADD.				A61K36/21

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A23K A23L A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 924 346 A1 (INST BIOPHYTIS SAS SOC PAR ACT [FR]; UNIV PARIS CURIE [FR] INST BIOPHY) 5 June 2009 (2009-06-05) pages 8-13	9
A	-----	1-8
X	FOUCAULT ANNE-SOPHIE ET AL: "Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression.", OBESITY (SILVER SPRING, MD.) FEB 2012 LNKD- DOI:10.1038/OBY.2011.257 PUBMED:21869758, vol. 20, no. 2, 25 August 2011 (2011-08-25), pages 270-277, XP009159207, ISSN: 1930-7381	9
A	the whole document	1-8

	- / --	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
25 January 2013	31/01/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Estañol, Inma

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2012/052600

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KIZELSTEIN PABLO ET AL: "20-Hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model.", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM MAR 2009 LNKD- PUBMED:19126784, vol. 296, no. 3, March 2009 (2009-03), pages E433-E439, XP002675659, ISSN: 0193-1849 the whole document -----	1-8
X	ZHU N ET AL: "Ecdysteroids of quinoa seeds (<i>Chenopodium quinoa</i> Willd.)", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 49, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 2576-2578, XP002483876, ISSN: 0021-8561, DOI: 10.1021/JF0014462 [retrieved on 2001-04-13] the whole document -----	9
A	GB 2 420 066 A (NOR FEED AS [DK]) 17 May 2006 (2006-05-17) the whole document -----	1-8
A	KUMPUN S ET AL: "Ecdysteroids from <i>Chenopodium quinoa</i> Willd., an ancient Andean crop of high nutritional value", FOOD CHEMISTRY, ELSEVIER LTD, NL, vol. 125, no. 4, 15 April 2011 (2011-04-15), pages 1226-1234, XP027504487, ISSN: 0308-8146, DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2010.10.039 [retrieved on 2010-11-17] the whole document -----	1-8
1		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/FR2012/052600

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
FR 2924346	A1	05-06-2009	AU 2008332981 A1 CA 2706821 A1 CN 102231986 A EP 2217255 A2 FR 2924346 A1 JP 2011504921 A RU 2010126625 A US 2011033561 A1 WO 2009071804 A2	11-06-2009 11-06-2009 02-11-2011 18-08-2010 05-06-2009 17-02-2011 10-01-2012 10-02-2011 11-06-2009
GB 2420066	A	17-05-2006	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/052600

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE	INV. A23K1/165	A23L1/29	A23L1/30	A61K31/56	A61K36/21
ADD.					

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

A23K A23L A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 924 346 A1 (INST BIOPHYTIS SAS SOC PAR ACT [FR]; UNIV PARIS CURIE [FR] INST BIOPHY) 5 juin 2009 (2009-06-05) pages 8-13 -----	9
A	FOUCAULT ANNE-SOPHIE ET AL: "Quinoa extract enriched in 20-hydroxyecdysone protects mice from diet-induced obesity and modulates adipokines expression.", OBESITY (SILVER SPRING, MD.) FEB 2012 LNKD- DOI:10.1038/OBY.2011.257 PUBMED:21869758, vol. 20, no. 2, 25 août 2011 (2011-08-25), pages 270-277, XP009159207, ISSN: 1930-7381	1-8
X	1e document en entier ----- -----	9
A	----- ----- -/-	1-8

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
25 janvier 2013	31/01/2013

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Estañol, Inma

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/052600

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	KIZELSTEIN PABLO ET AL: "20-Hydroxyecdysone decreases weight and hyperglycemia in a diet-induced obesity mice model.", AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM MAR 2009 LNKD- PUBMED:19126784, vol. 296, no. 3, mars 2009 (2009-03), pages E433-E439, XP002675659, ISSN: 0193-1849 Le document en entier -----	1-8
X	ZHU N ET AL: "Ecdysteroids of quinoa seeds (<i>Chenopodium quinoa</i> Willd.)", JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 49, 1 janvier 2001 (2001-01-01), pages 2576-2578, XP002483876, ISSN: 0021-8561, DOI: 10.1021/JF0014462 [extrait le 2001-04-13] Le document en entier -----	9
A	GB 2 420 066 A (NOR FEED AS [DK]) 17 mai 2006 (2006-05-17) Le document en entier -----	1-8
A	KUMPUN S ET AL: "Ecdysteroids from <i>Chenopodium quinoa</i> Willd., an ancient Andean crop of high nutritional value", FOOD CHEMISTRY, ELSEVIER LTD, NL, vol. 125, no. 4, 15 avril 2011 (2011-04-15), pages 1226-1234, XP027504487, ISSN: 0308-8146, DOI: 10.1016/J.FOODCHEM.2010.10.039 [extrait le 2010-11-17] Le document en entier -----	1-8
1		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/052600

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2924346	A1 05-06-2009	AU 2008332981 A1 CA 2706821 A1 CN 102231986 A EP 2217255 A2 FR 2924346 A1 JP 2011504921 A RU 2010126625 A US 2011033561 A1 WO 2009071804 A2	11-06-2009 11-06-2009 02-11-2011 18-08-2010 05-06-2009 17-02-2011 10-01-2012 10-02-2011 11-06-2009
GB 2420066	A 17-05-2006	AUCUN	