DEMANDE DE BREVET D’INVENTION

Date de dépôt : 28.08.13.

Priorité :

Date de mise à la disposition du public de la demande : 06.03.15 Bulletin 15/10.

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

Références à d’autres documents nationaux apparentés :

Demande(s) d’extension :

Demandeur(s) : LABORATOIRE HERASENS — FR.

Inventeur(s) : BENITA GILLES et CORNU PHILIPPE.

Titulaire(s) : LABORATOIRE HERASENS.

Mandataire(s) : CABINET BECKER ET ASSOCIES.

COMPOSITIONS A BASE DE PREBIOTIQUES ET D’EXTRAITS DE CERCALIGA ORCHIOIDES ET LEURS UTILISATIONS.

L’invention concerne de manière générale une composition comprenant l’association d’au moins un extrait de Curculigo orchioides et d’au moins un prébiotique, le prébiotique étant un oligosaccharide et/ou polysaccharide constitué de 2 à 100 unités sucrées. L’invention concerne également l’utilisation de la composition en tant que médicamente, et notamment, dans le traitement des réactions inconfortables de la peau et/ou des muqueuses externes et dans le traitement de la sécheresse vulvaire et/ou prurit et/ou des brûlures vulvaires. L’invention concerne aussi un procédé cosmétique pour le soin et/ou le nettoyage de la peau et/ou des muqueuses externes, comprenant l’application topique d’une composition de l’invention.
COMPOSITIONS A BASE DE PREBIOTIQUES ET D’EXTRAITS DE CURCULIGO ORCHIOIDES ET LEURS UTILISATIONS

La présente invention est relative à des compositions comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, l’association d’au moins un extrait de Curculigo orchioides et d’au moins un prébiotique. Elle concerne également l’utilisation thérapeutique de ces compositions. Elle concerne encore des procédés cosmétiques mettant en œuvre cette association pour le soin et/ou le nettoyage de la peau et/ou des muqueuses, notamment dans les domaines d’application des soins et de l’hygiène intime.

La peau est constituée de trois couches (épiderme, derme, hypoderme). Le stratum corneum, couche superficielle de l’épiderme est constituée de cellules mortes relativement imperméables. Il est également composé de cellules remplies de kératine, protéine très résistante, qui empêche donc toute invasion du tissu cutané et limite la déshydratation. La peau est ainsi assimilée à une véritable barrière de protection de l’organisme contre le milieu extérieur.

De nombreuses bactéries se développent naturellement sur la surface de la peau et constituent une flore résidente et naturelle, appelée également flore saprophyte. Cette flore résidente et bénéfique assure notamment une protection par compétition de la peau contre toutes proliférations bactériennes pathogènes et forme ainsi un milieu hostile à la prolifération microbienne.

La peau subit quotidiennement de multiples agressions de diverses natures pouvant être dues à des facteurs externes comme les conditions environnementales (pollution, température, hygrométrie) mais également à des facteurs internes qui peuvent être caractérisés par une mauvaise hygiène de vie ou, au contraire, une utilisation excessive de produits d’hygiène, mais aussi, par le stress, la prise de médicament et le vieillissement cutané naturel.

Tous ces facteurs d’agression fragilisent la surface cutanée en déstabilisant la flore résidente et peuvent ainsi engendrer l’invasion de bactéries pathogènes. Ces facteurs d’agression provoquent également une hyper-réactivité de la peau symbolisée par des
picotements, des démangeaisons, des tiraillements, des rougeurs entrainant ainsi sa déshydratation.

Dans le domaine cosmétique, et plus particulièrement pour l'hygiène et les soins intimes, il existe aujourd'hui des produits commercialisés permettant de maintenir une flore spécifique, indispensable à l'effet barrière de la peau. Ces différents produits connus du grand public comportent le prébiotique Bioecolia®, commercialisé par Solabia. A titre d' exemples, on peut citer le soin intime Mycolea de Rogé Cavailles, Bioglo Pure Aloe Wash intime, Feminine intimate, le gel douceur toilette intime des laboratoires Topicrem, RepHresh, Stelatria® des Laboratoires Expanscience ou encore Dermogiene®.

Le groupe Provital a, quant à lui, développé le produit CaresoftTM, issu d'une fraction purifiée de racine de Curculigo orchioides, et a montré son implication dans un mécanisme liant le récepteur NHE1 à la sensibilité de la peau. Il a été ainsi démontré que le produit CaresoftTM intervient dans la régulation du pH cutané, nécessaire au bon effet barrière de la peau, et pouvant ainsi être appliqué dans divers domaines cosmétiques.

Cependant, il persiste aujourd'hui, dans le domaine cosmétique et plus particulièrement dans le domaine d'application de l'hygiène et des soins intimes, un besoin de nouveaux produits pour protéger la fonction première d'effet barrière de la peau et/ou des muqueuses externes face aux multiples agressions et pour assurer leur bonne hydratation, tout en évitant tous les multiples effets secondaires indésirables.

La combinaison entre un extrait de racine de Curculigo orchioides et un oligosaccharide a déjà été décrite et mentionnée dans diverses demandes déposées notamment par des groupes agroalimentaires que sont Kraft-foods (WO 2012/024410), Coca Cola (WO US 2011/160311) ou encore Nestlé (EP 2 316 282). Cependant, cette combinaison n’a, à ce jour, jamais été décrite ou mentionnée dans des domaines d'applications cosmétiques ou pharmaceutiques, et en particulier, pour réparer la fonction barrière de la peau et/ou des muqueuses externes.

Or, la Demanderesse a découvert d’une manière surprenante et inattendue qu’on pouvait obtenir cet effet en utilisant l’association d’au moins un extrait de Curculigo orchioides et d’au moins un prébiotique.
Cette découverte constitue la base de l'invention.

RESUME DE L'INVENTION

L’objet de la présente invention est donc de proposer une nouvelle composition cosmétique et/ou pharmaceutique, et notamment dermatologique, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, l’association d’au moins un extract de Curculigo orchioides et d’au moins un prébiotique, le prébiotique étant un oligosaccharide et/ou polysaccharide constituée de 2 à 100 unités sucrées.

Selon l’invention, un prébiotique préféré est un alpha-glucan oligosaccharide produit à partir de saccharose et de maltose et constituée de 4 unités sucrées. L’extrait de Curculigo orchioides est, préférentiellement, un extract de racines.

La composition de l’invention peut comprendre d’autres agents, et notamment, au moins un agent hydratant. La composition de l’invention peut également comprendre de l’acide hyaluronique ou un de ses dérivés ou analogues.

Un second objet de l’invention concerne l’utilisation de la composition de l’invention en tant que médicament, et plus particulièrement, son utilisation dans le traitement des réactions inconfortables de la peau et/ou des muqueuses externes, et encore plus particulièrement, dans le traitement de la peau et/ou des muqueuses externes sensibles.

La composition de l’invention est également utilisée dans le traitement de la sécheresse vulvaire et/ou des prurits et/ou des brûlures vulvaires.

Un troisième objet de l’invention concerne un procédé cosmétique pour le soin et/ou le nettoyage de la peau et/ou des muqueuses externes, comprenant l’application topique d’une composition de l’invention sur ladite peau et/ou lesdites muqueuses externes.

Le procédé cosmétique de l’invention est particulièrement adapté pour le soin et l’hygiène intime, notamment, pour maintenir une flore bactérienne vaginale équilibrée et/ou pour maintenir ou réguler le pH vulvaire, vestibulaire et vaginal au pH physiologique.
DESCRIPTION DÉTAILLEE DE L’INVENTION

La présente invention est relative à une composition cosmétique et/ou pharmaceutique, en particulier dermatologique, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, l’association d’au moins un extrait de Curculigo orchioides et d’au moins un prébiotique, le prébiotique étant un oligosaccharide et/ou polysaccharide constitué de 2 à 100 unités sucrées.

Par « milieu physiologiquement acceptable », on entend un milieu compatible avec la peau et/ou les muqueuses externes, qui présente une couleur, une odeur, et un toucher agréables et qui ne génère pas d’inconforts inacceptables (picotements, tirailllements, rougeurs), susceptibles de détourner la consommatrice d’utiliser cette composition.

Extrait de Curculigo orchioides


Curculigo orchioides est connue pour son utilisation en médecine traditionnelle chinoise. Cette plante est également connue pour ses utilisations plus traditionnelles dans le domaine cosmétique pour le traitement des prurits et des infections cutanées et pour son activité cicatrisante, et dans le domaine pharmaceutique pour le traitement de l’ostéoporose et le syndrome de fatigue chronique.

Les extraits de Curculigo orchioides utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent être tout type d’extrait, sec ou humide, préparé à partir de tout ou partie de la plante, selon des techniques généralement connues de l’homme du métier. Il peut s’agir de poudre totale, d’un extrait sec, d’une huile essentielle, ou de toute autre préparation issue de la plante.
A titre d’exemple, on peut citer le produit Caresoft™ commercialisé par le groupe Provital, et qui est une fraction purifiée obtenue à partir des racines de Curculigo orchioides et riche en sucres totaux et en curculigosides. La fraction purifiée Caresoft™ contient 7 % en poids d’un extrait de racines de Curculigo orchioides, 42,5 % en poids de propanediol, 25,5 % en poids de glycérine et 25 % en poids d’eau, par rapport au poids total de ladite fraction.

**Prébiotiques**

Dans le cadre de la présente invention, les « prébiotiques » sont des oligosaccharides et/ou polysaccharides constitués de 2 à 100 unités sucrées, de préférence de 2 à 30 unités sucrées. La première définition officielle donnée par Gibson et al. en 1995 est la suivante : « substance non digestible qui induit un effet physiologique bénéfique à l’hôte en stimulant de façon spécifique la croissance et/ou l’activité d’un nombre limité de populations bactériennes déjà établies dans le côlon ».

Les polysaccharides, également appelés glycanes, polyosides, polyholosides ou glucides complexes sont des polymères constitués de plusieurs ose liés entre eux par des liaisons O-oxidiques. Dans le contexte de la présente invention, un ose représente une unité sucre. A titre d’ose, on peut notamment citer le glucose, le fructose, le ribose, le rhamnose, l’érythrose, le galactose, le mannose, le désoxyribose, etc.

Selon la présente invention, un ou plusieurs prébiotiques sont utilisés afin de maintenir un milieu favorable au développement de la flore endogène cutanée. Les prébiotiques sont en particulier utilisés pour orienter le métabolisme de l’ensemble de la flore cutanée afin de maintenir un bon équilibre de cette dernière tout en ne favorisant pas le développement de certaines bactéries pathogènes. A ce titre, les prébiotiques mis en œuvre dans le cadre de la présente invention sont ceux susceptibles d’être métabolisés par les bactéries bénéfiques de la flore cutanée. Selon un mode particulièrement préféré de réalisation, le prébiotique utilisé dans les compositions de l’invention est un prébiotique métabolisé par les germes bénéfiques de la peau, mais qui ne sont pas métabolisables par les germes indésirables responsables des désordres cutanés dont le traitement cosmétique ou dermatologique est souhaité. Selon ce mode de réalisation, les prébiotiques modulent la composition et/ou l’activité de l’écosystème naturel, en privilégiant les microorganismes exerçant un effet positif sur la peau.
Dans un mode particulier de réalisation, on met en œuvre un mélange de prébiotiques dans les compositions, utilisations et procédés selon l'invention.

5 Les prébiotiques contiennent des carbohydrates. Ils sont plus spécifiquement composés d'oligosaccharides. Les oligosaccharides peuvent être produits notamment à partir de glucose, galactose, xylose, maltose, sucrose, lactose, amidon, xylane, l'hémicellulose, de l'inuline, des gommes, notamment à partir de gomme d'acacia, ou un de leurs mélanges.

10 On citera à titre d'exemple les ingrédients prébiotiques suivants.

L'inuline

L'inuline est particulièrement abondante dans les rhizomes de plantes notamment l'artichaut de Jérusalem et la chicorée dont elle est extraite industriellement. On la trouve aussi dans d'autres végétaux appartenant à la famille des Astéracées tels les topinambours ou les oignons de dahlias et la bardane. Elle est considérée comme une fibre alimentaire soluble.

![Diagramme de l'inuline](image.png)

(GFₙ)

20 Les inulines sont des polymères linéaires polydispersés de formule générale, ci-dessus, GFₙ (G = glucose, F = Fructose, n correspond au nombre entier d'unités fructose définies entre les crochets et peut varier de 2 à plus de 60), les unités de fructose étant liées entre
elles par une liaison β (2 → 1). Les inulines correspondent donc à une chaîne d'unités fructose terminée par une unité glucose.

Parmi les inulines utilisables et disponibles dans le commerce, on peut citer l’Inutec H25P avec n compris entre 2 et 7, et l’Inutec N25 d’Orafti avec un n moyen égal à 25.

**Les fructo-oligosaccharides**

Les fructo-oligosaccharides (ou FOS) répondent à la formule générale G(F)_n où G est une unité glucose, F de fructose et n varie de 1 à 10. Les fructo-oligosaccharides (FOS) sont produits soit par hydrolyse enzymatique partielle de l’inuline (ex : Raftilose® d’Orafti-Belgique), soit par synthèse enzymatique à partir de saccharose (ex : Actilight® de Beghin Meiji industries-France).

Selon un mode particulier de réalisation, le prébiotique mis en œuvre dans l’invention correspond à un mélange de FOS. On peut en particulier citer les mélanges GF2 + GF3 + GF4 tels que le Quantum FOS95 de Quantum hi-Tech ou l’Actilight® de Beghin Meiji industries-France, ce dernier correspondant à un mélange en poids de 37% de GF2, 53% de GF3 et 10% de GF4, par rapport au poids total du mélange.

**Les gluco-oligosaccharides (GOS)**

Les gluco-oligosaccharides (ou GOS) sont des oligosaccharides constitués d’un enchaînement d’unités glucose liées en α1-6 et pouvant contenir également des liaisons α1-2, α1-3 ou α1-4. Ils sont synthétisés par une réaction de transglucosylation catalysée par des enzymes de la famille des glucanes-saccharases.

Parmi les GOS utilisables et disponibles dans le commerce, on peut citer le Bioecolia® commercialisé par Solabia.

**Oligosaccharides issus du soja**

Ils sont extraits directement à partir de la graine de soja et ne requièrent aucun traitement enzymatique. Ils contiennent naturellement du raffinose et du stachyose, dont la formule est \([α-D-Gal-(1→6)-]ₘα-D-Glu-(1→2)-β-D-Fru\) avec \(m=1\) pour le raffinose et \(m=2\) pour le stachyose.
Parmi les oligosaccharides issus du soja utilisables, on peut citer le Soya-oligo de calpis food ind. Japan.

**Pyrodextrines**

Les pyrodextrines sont un mélange d'oligosaccharides provenant de l'hydrolyse de l'amidon.

**Isomaltooligosaccharide**

Ils sont produits à partir de l'amidon. Ce sont des oligomères de glucose liés en α(1-6) avec un degré de polymérisation compris entre 2 et 5.

A titre d'exemple, on peut utiliser l'Isomalto900P de Showa Sango.

**Xylooligosaccharide**

Les xylo-oligosaccharide sont des oligosaccharides constitués de xylose liées en β(1-4).

A titre d'exemple, on peut utiliser le Xylo 95P de Suntory limited.

**Transgalactooligosaccharide**

Ce sont des oligomères linéaires de galactose, de structure chimique α-D-Glucose-(1→4)-[β-D-Galactose-(1→6)-]n (2 < n < 5) obtenus par fermentation du lactose.

A titre d'exemple, on peut utiliser le TOS 100 de Yakult Honsha Co.Ltd. Japan.

25 **Mélange de prébiotiques**

Selon un mode particulier de réalisation, la composante prébiotique mise en œuvre dans l'association selon l'invention correspond à un mélange de prébiotiques tels que définis ci-dessus. Dans une variante, il peut s'agir d'un mélange de prébiotiques de même type. Par exemple, comme mentionné ci-dessus, on peut utiliser un mélange de FOS, notamment un mélange GF2+GF3+GF4, tel que le Quantum FOS95 de Quantum hi-Tech ou l'Actilight® de Beghin Meiji industries-France.

Selon une autre variante, il peut s'agir d'un mélange de prébiotiques de types différents. L'invention concerne notamment la mise en œuvre d'un mélange d'inuline avec un GOS, un
FOS, des oligosaccharides issus du soja, des pyrodextrines, un isomaltooligosachharide, un xyloooligosaccharide et/ou un transgalactooligosaccharide. Selon un mode particulier de réalisation, on met en œuvre un mélange d'inuline et d'un GOS tel que le Bioline de Gova Ingredients. L'invention concerne également la mise en œuvre d'un mélange d'un GOS avec une inuline, un FOS, des oligosaccharides issus du soja, des pyrodextrines, un isomaltooligosachharide, un xyloooligosaccharide et/ou un transgalactooligosaccharide. Plus particulièrement, on peut mettre en œuvre un mélange de GOS, de FOS et d'un probiotiques (Lactobacillus) tel que l'Ecoskin de Solabia.

10 **Association**

La présente invention vise l’association d’au moins un extrait de Curculigo orchioides avec au moins un prébiotique.

15 L’extrait de Curculigo orchioides, est de préférence, un extrait de racine. Selon un mode de réalisation particulier, l’extrait de Curculigo orchioides utilisé dans la composition de l’invention est la fraction purifiée Caresoft™, qui répond à la définition telle que définie ci-dessus.

20 Le prébiotique, avantageusement utilisé dans la composition de l’invention, est un gluco-oligosaccharide (GOS), de préférence, un alpha-glucan oligosaccharide produit à partir de saccharose et de maltose et constitué de 4 unités sucrées. Selon un mode de réalisation particulier, le GOS utilisé dans la composition de l’invention est l’oligosaccharide Bioecolia®.

25 L’extrait de racines de Curculigo orchioides est utilisé dans une proportion de 0,001 à 10%, de préférence 0,01 à 1 %, encore plus de préférence 0,015 à 0,3 %, et d’une manière encore plus préférée 0,02 à 0,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

30 L’oligosaccharide et/ou le polysaccharide ayant un effet prébiotique est utilisé dans une proportion de 0,01 à 10 %, de préférence 0,1 à 1%, et encore plus de préférence dans une proportion égale à 0,5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
Dans un mode de réalisation particulier, la composition selon l’invention comprend 0,001 à 10 %, préférentiellement 0,01 à 1 %, encore plus préférentiellement 0,015 à 0,3 %, et d’une manière encore plus préférée 0,02 à 0,5 % en poids d’extrait de racines de Curculigo orchoides, et 0,01 à 10 %, préférentiellement, 0,1 à 1 %, et encore plus préférentiellement 0,5 % en poids d’oligosaccharide et/ou de polysaccharide, par rapport au poids total de la composition.

La composition de l’invention peut comprendre, en outre au moins un agent hydratant.

Comme agents hydratants, on peut citer notamment le glycérol et ses dérivés, l’urée et ses dérivés notamment l’Hydrovance commercialisée par National Starch, les acides lactiques, l’acide hyaluronique ou ses dérivés, les α-hydroxyacides (AHA), les β-hydroxyacides (BHA), le pidolate de sodium, le xylitol, la sérine, le lactate de sodium, l’ectoine et ses dérivés, les agents hydratants filmogènes comme le chitosane et ses dérivés, le collagène, le plancton, un extrait d’imperata cylindra commercialisé sous la dénomination Moist 24 par la société Sederma.

Dans le contexte de la présente invention, les agents hydratants préférés sont le glycérol, les agents hydratants filmogènes ou l’acide hyaluronique ou ses dérivés et analogues.

Dans un mode de réalisation particulier, la composition de l’invention comprend, en outre, un agent hydratant filmogène.

Dans un autre mode de réalisation particulier, la composition de l’invention comprend, en outre, de l’acide hyaluronique ou un de ses dérivés ou analogues.

La composition de l’invention peut comprendre, en outre, des agents ou des adjuvants cosmétiques et/ou pharmaceutiques choisis parmi les agents moussants humectants, épaississants, apaisants, adoucissants, cicatrisants, complexants, parfumants et/ou neutralisants, les émollients, les conservateurs ou un mélange de ceux-ci.

Bien entendu, l’homme de métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires de manière telle que les propriétés avantageuses attachées
intrinsèquement à la composition conforme à l'invention ne soient pas, ou substantiellement pas, altérées par la ou les adjonctions envisagées.

Comme agents moussants, on peut citer, par exemple, le Genapol LRO (sodium laureth sulfate) commercialisé par Clariant ou le dehyton AB 30 (coco-bétaïne) commercialisé par Cognis.

Comme agents émollients, on peut citer, par exemple, le méthylpropanediol commercialisé sous le nom Dub diol et le Dub zénoate commercialisé par la société Stéarinerie Dubois.

Comme agents apaisants, on peut citer les oligomères procyanannidoliques, les vitamines E, C, B5, B3, le sulfate de dextran, la caféine et ses dérivés, les triterpènes pentacycliques et les extraits de plantes les contenant, l'acide b-glycyrrhétinique et ses sels ou dérivés (le stearyl glycyrrhetate, l'acide 3-stéaroyloxy glycyrrhétique, l'acide glycyrrhétinique monoglucononide) ainsi que les plantes en contenant (ex : Glycyrrhiza glabra), l'acide oléanolique et ses sels, l'acide ursolique et ses sels, l'acide boswellique et ses sels, l'acide bétulinique et ses sels, un extrait de Paeonia suffruticosa et/ou lactiflora, les phycoshacharides de la société Codif, un extrait de Laminaria saccharina, les extraits de Centella asiatica, l'huile de Canola, le bisabolol, le diesterphosphorique de vitamine E et C comme le Sepivial EPC® de Seppic, les extraits de camomille, l'allantoïne, les huiles insaturées en oméga 3 telles que les huiles de rosier musca, de cassis, d'Ecchium, de poisson, l'huile de calophilum, des extraits de plancton, la capryloyl glycine, le Seppcalm VG® (nymphaea alba et sodium palmitoylproline) de Seppic, un extrait de Pygeum, un extrait de Boswellia serrata, un extrait de Centipeda cunninghamii, un extrait d'Helianthus annus en particulier l'Hélioaxine de Silab, un extrait de Linum usitatissimum comme la Sensiline de Silab, les tocotriénoles, les extraits de Cola nitida, le piperonal, un extrait de clou de girofle, un extrait d'Epilobium angustifolium, l'aloe vera, un extrait de Bacopa moniera, les phytostérols, l'eau de bleuet, l'eau de rose, le dextran comme dans Modulène® de Vincence, un extrait de menthe, en particulier de feuilles de menthe comme le Calmiskin® de Silab, les dérivés d'anis, les bactéries filamentueuses comme Vitreoscilla filiformis tel que décrit dans le brevet EP 761 204, un extrait de rose comme l'Herbasol rose extract, le Stimutex AS de Pentapharm, les sels alcalino-terreux notamment le strontium, la niacinamide, et leurs mélanges.
Comme agents apaisants préférés, on utilisera l'acide glycyrrhétinique, l'énoxolone ou leur mélange.

Comme exemples d'agents cicatrisants, on peut citer notamment : l'allantoïne, l'urée, l'huile de germe de blé, certains acides aminés comme l'hydroxyproline, l'arginine, la sérine, et aussi des extraits de lys blanc (ex : le Phytélène Lys 37EG 16295 de Indena), un extrait de levures comme le cicatrisant LS 7225B de LS (Cognis), l'huile de tamanu, l'extrait de saccharomyces cerevisiae ou Biodynes TRF de Arch Chemical, les extraits d'avoine, le chitosane et dérivés, les extraits de carotte, l'extrait d'artemia ou GP4G de Vincience, l'acexamate de sodium, des extraits de lavandin, des extraits de miel ou de propolis, l'acide ximeninique et ses sels tel que acido ximeninico de Indena, l'huile de rosa rugosa, le Souci Ami Liposoluble d'Alban Muller, des extraits de prêle, l'herbasol citron de Cosmetochem, des extraits d'helichryse, des bétaglucan et dérivés, du beurre de karité et ses fractions purifiées, les exopolysaccharides modifiés et les Polyaminosaccharides alkylsulfonnés.

Comme agent cicatrisant préféré selon l'invention, on utilisera l'allantoïne.

La composition selon l'invention peut se présenter sous les différentes formes galéniques connues que l'homme du métier adaptera à l'utilisation particulière de la composition.

La composition selon l'invention est de préférence administrée par voie topique et est, en particulier, appliquée directement sur la peau ou les muqueuses externes.

La composition selon l'invention peut donc se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une administration par voie topique. À titre d'exemple non limitatif, on peut citer les compositions telles que décrites aux Pharmacopées américaines (USP32-NF27 - Chap <1 151 >- Pharmaceutical Dosage Forms) ou européennes (Edition 6.3 - Chapitre Préparations semi-solides pour application cutanée) ou telles que définies dans les arbres de décision de la " Food and Drug Administration " américaine (FDA) (CDER Data Standards Manual Définitions for topical dosage Forms). La composition selon l'invention peut donc se présenter sous forme liquide, semi-solide, pâteuse ou solide et, plus particulièrement, sous forme d'onguents, de solutions huileuses, de dispersions du type lotion éventuellement biphasée, de sérum, de gels anhydres ou lipophiles, de poudres, de tampons imbibés, de syndets, de lingettes, de sprays, de mousses, de sticks, de
shampoings, de compresses, de bases lavantes, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide, par exemple du type huile dans glycol ou glycol dans huile, d'une microémulsion, de suspensions ou émulsions semi-liquide ou solide, par exemple du type crème, blanche ou colorée, émulsions multiples ou inverses, gel ou pommade, de suspensions de microsphères ou nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques, ou de microcapsules, micro- ou nanoparticules ou de patchs polymériques ou gélifiés permettant une libération contrôlée.

La composition selon l'invention est de préférence formulée sous forme de gel ou de crème.

**Application**

La composition de l'invention telle que définie ci-dessus peut être utilisée dans différentes applications cosmétiques, pharmaceutiques, et en particulier, dermatologiques.

La composition de l'invention peut être utilisée en tant que médicament.

De préférence, la composition est utilisée chez les êtres-humains. Avantageusement, la composition est utilisée chez la femme.

Dans un mode de réalisation particulier, la composition de l'invention est utilisée dans le traitement des réactions inconfortables de la peau et/ou des muqueuses externes, en particulier, dans le traitement de la peau et/ou des muqueuses externes sensibles.

Par réactions inconfortables de la peau et/ou des muqueuses externes, on entend les réactions résultant des agressions subies par la peau telles que précisées ci-dessus. On peut par exemple citer les sensations de picotements, les démangeaisons, les tiraillements, les échauffements, la sécheresse, les rougeurs…

Par peau et/ou muqueuses externes sensibles, on entend une peau et/ou des muqueuses externes dont la fonction barrière est altérée et qui sont donc mieux disposées à des sensations de picotements, de démangeaisons, de tiraillements, d'échauffements, de sécheresse, de rougeurs…
Une peau et/ou des muqueuses externes sensibles présentent un déséquilibre de la flore bactérienne bénéfique au détriment de la flore pathogène et, en général, un état de déshydratation.

Dans un autre mode de réalisation particulier, la composition de l’invention est utilisée dans le traitement de la sécheresse vulvaire et/ou des prurits, et/ou des brûlures vulvaires.

La sécheresse génitale se manifeste différemment selon sa localisation interne (vagin) ou externe (vulve). La sécheresse vulvaire se manifeste par une hypersensibilité, un prurit pouvant aller jusqu’à une sensation de brûlures. La sécheresse vaginale se manifeste surtout lors des rapports sexuels avec une dyspareunie d’intromission voire une dyspareunie totale. Les causes de la sécheresse génitale sont multiples et variées et peuvent être de nature physiologique (ménopause, période post-partum, abstinence sexuelle prolongée); pathologique, telles que les pathologies infectieuses, endocriniennes, immunologiques, neurologiques et dermatologiques ; iatrogène (radiothérapie pelvienne, isotétrinoine, antidépresseurs, anti-psychotiques, anti-histaminiques, anti-cholinergiques, anti-oestrogènes); et peuvent être dues à des erreurs hygiéniques comme l’utilisation de produits d’hygiène non appropriés.

La composition de l’invention est bien adaptée au traitement des symptômes de la sécheresse génitale quelqu’en soient les causes décrites ci-dessus, du fait notamment de son effet réparateur de la barrière cutanée alliant la réhydratation et le rééquilibre de la flore bactérienne de la peau et/ou des muqueuses externes mises en jeu.

Un autre objet de l’invention concerne un procédé pour le soin et/ou le nettoyage de la peau et/ou des muqueuses externes, comprenant l’application topique d’une composition de l’invention.

Le procédé cosmétique de l’invention est utilisé pour maintenir et/ou stimuler l’hydratation de la peau et pour réparer la barrière cutanée.
Dans le contexte de l’invention, on entend par l’expression « réparer la barrière cutanée » l’action de réhydrater la peau et de maintenir un équilibre entre la flore bactérienne saine et les germes pathogènes.

Le procédé cosmétique de l’invention est donc particulièrement utilisé pour le soin et l’hygiène intime.

Particulièrement, le procédé cosmétique de l’invention est utilisé pour maintenir une flore bactérienne vaginale équilibrée entre les germes saprophytes et les germes pathogènes. Le procédé cosmétique de l’invention est également utilisé pour maintenir ou réguler le pH vulvaire, vestibulaire ou vaginal au pH physiologique.

La composition de l’invention peut être administrée selon des modalités variables. En particulier, elle peut être administrée de manière topique une, deux, ou trois fois par jour, pendant 1 ou 2 jours, voire 1, 2, 3 ou 4 semaines, ou encore pendant un à plusieurs mois. Elle peut être également appliquée durant toute la vie de l’utilisateur de manière quotidienne ou non.

Les exemples qui suivent servent à illustrer et montrer d’autres aspects et avantages de l’invention et doivent être considérés non limitatifs.

Les pourcentages sont de manière générale exprimés en poids, sauf mention contraire.

**Légendes des figures**

Figure 1 : Mesures du pH vestibulaire chez les patientes à l’inclusion (J1) et après l’utilisation biquotidienne du gel de l’exemple 1 pendant 14 jours (J14).

Figure 2 : Mesures du pH vaginal chez les patientes à l’inclusion (J1) et après l’utilisation biquotidienne du gel de l’exemple 1 pendant 14 jours (J14).

Figure 3 : Représentation des symptômes cliniques chez les patientes après l’utilisation biquotidienne du gel de l’exemple 1 pendant 14 jours.

Figure 4 : Evaluation de la tolérance de gel de l’exemple 1 par les patientes après son utilisation biquotidienne pendant 14 jours.
Figure 5 : Appréciation globale des patientes après l’utilisation biquotidienne du gel de l’exemple 1 pendant 14 jours.

**Exemples**

5

**Exemple 1 : Gel moussant**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ingrédients</th>
<th>Pourcentage %</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Eau</td>
<td>72,342</td>
</tr>
<tr>
<td>Alpha-glucan oligosaccharide</td>
<td>0,500</td>
</tr>
<tr>
<td>Extrait de racines de curculigo orchioides</td>
<td>0,035</td>
</tr>
<tr>
<td>Excipients</td>
<td>QSP 100</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Exemple 2 : Crème apaisante (émulsion huile/eau)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Ingrédients</th>
<th>Pourcentage %</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Eau</td>
<td>76,4020</td>
</tr>
<tr>
<td>alpha-glucan oligosaccharide</td>
<td>0,5000</td>
</tr>
<tr>
<td>Extrait de racines de curculigo orchioides</td>
<td>0,2100</td>
</tr>
<tr>
<td>Excipients</td>
<td>QSP</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Exemple 3 : Influence du gel de l’exemple 1 sur le pH vestibulaire et le pH vaginal**

**Matériel et méthodes**

a. population étudiée

Les sujets étudiés sont 20 femmes âgées de 18 à 65 ans sans symptôme clinique d’infection et non enceinte.

b. inclusion

Les patientes sont incluses après un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de symptômes cliniques d’infection (critère d’exclusion). D’éventuels symptômes cliniques comme la sécheresse vulvaire, le prurit ou les brûlures vulvaires (à l’exclusion de pathologies infectieuses) sont recherchés.

c. mesure des pH

Le pH est mesuré au niveau du vestibule puis au niveau des culs-de sac latéraux ou antérieurs du vagin.
Résultats

a. Population étudiée
20 femmes ont été incluses.

i. âge des patientes : de 20 à 61 ans; âge moyen 40,95 ans

ii. statut hormonal-contraception : 9 femmes inclues étaient en période d’activité génitale, 10 femmes étaient ménopausées (dont une traitée par traitement hormonal substitutif) et 1 en pré-ménopause. Parmi les femmes en période d’activité génitale, 7 prenaient une contraception orale, 1 était porteuse d’un implant contraceptif, 1 utilisait des préservatifs.

b. Symptômes cliniques à l’inclusion
11 patientes présentaient des symptômes cliniques (en dehors de tout processus infectieux) à l’inclusion :

- prurit vulvaire : 10

- sécheresse vulvaire : 11

- brûlures vulvaires : 5

Le total des symptômes est supérieur à 11 car les patientes pouvaient présenter plusieurs symptômes cliniques en même temps.

c. pH vestibulaire (figure 1)
A l’inclusion, les pHs mesurés au niveau vestibulaire se répartissaient entre 3,9 et 5,3 : moyenne 4,69 ± 0,3.

A la visite de fin d’étude, les pHs vestibulaires se répartissaient entre 4,1 et 5 : moyenne 4,61 ± 0,22.

La différence entre les moyennes de pH vestibulaire avant et après application du produit d’hygiène n’est pas significative : p= 0,085

d. pH vaginal (figure 2)
A l’inclusion, les pHs mesurés au niveau vaginal se répartissaient entre 3,8 et 5,1 : moyenne 4,45 ± 0,4.

A la visite de fin d’étude, les pHs vaginaux se répartissaient entre 3,9 et 5 : moyenne 4,41 ± 0,34.

La différence entre les moyennes de pH vaginal avant et après application du produit d’hygiène n’est pas significative : p= 0,11.

e. symptômes cliniques en fin d’étude (figure 3)
1 patiente n’a pas noté de changement dans l’intensité de ses symptômes initiaux (prurit, brûlures et sécheresse).

4 patientes ont noté une disparition de leurs symptômes initiaux : 4 fois disparition du prurit, 4 fois disparition de la sécheresse vulvaire et 1 fois disparition des brûlures vulvaires. 1 patiente a vu disparaître son prurit et diminuer sa sécheresse.

5 patientes ont rapporté une diminution de leur symptomatologie initiale : 5 fois sécheresse vulvaire, 4 fois prurit vulvaire et 3 fois brûlures vulvaires.

Conclusions

19 patientes sur 20 ont utilisé le produit d’hygiène selon le protocole. 1 patiente a été perdue de vue.

L’utilisation bi-quotidienne du produit testé en toilette externe n’a entraîné aucune modification statistiquement significative du pH vestibulaire et du pH vaginal. Ce produit respecte donc bien le pH physiologique des patientes.

Chez les patientes atteintes de prurit, de sécheresse ou de brûlures vulvaires, le produit testé a fait disparaître ou amélioré les symptômes chez 9 patientes sur 11.

En conclusion, le produit testé peut être utilisé en toilette bi-quotidienne sans action délétère sur les pHs de la sphère génitale. Outre une très bonne tolérance, il contribue à améliorer la symptomatologie de patientes souffrant de prurit, de sécheresse ou de brûlures vulvaires comme l’atteste l’appréciation globale des utilisatrices.

Exemple 4 : Influence du gel de l’exemple 1 sur la flore microbienne vaginale


Pour rappel, un score de Nugent compris entre 0 et 3 correspond à une flore vaginale normale, à prédominance de lactobacilles. Un score de Nugent compris entre 4 et 6 correspond à une flore intermédiaire, avec des lactobacilles peu abondants, et associée à d’autres morphotypes bactériens peu différenciés en petites quantités. Enfin, un score de Nugent compris entre 7 et 10 correspond à une flore évocatrice d’une vaginose bactérienne ; les lactobacilles ont disparu, au profit d’une flore anaérobie abondante et polymorphe.
Matériel et méthodes

10 patientes volontaires, non ménopausées, sans symptômes clinique d’infection génitale et sans traitement vaginal sont incluses. A l’inclusion, le praticien préleve des sécrétions vaginales pour déterminer le score de Nugent. Celui-ci devait être compris entre 0 et 3 (flore normale) pour que la patiente soit incluse.
Par ailleurs, une mesure du pH vaginal était effectuée au niveau des parois latérales du vagin.
En cas d’inclusion, le médecin remet à la patiente 2 flacons de gel moussant selon l’exemple 1 avec une prescription de 2 toilettes externes par jour pendant 14 jours, à l’exclusion de tout autre produit de toilette. Le médecin remet également à la patiente un calendrier sur lequel elle devait noter toutes les toilettes effectuées et reporter son évaluation sur le produit.
Les patientes sont convoquées de nouveau en dehors d’une période de règles après 14 jours d’utilisation biquotidienne du gel moussant (Exemple 1).

Résultats

a. Visite d’inclusion J0

10 patientes ont été incluses et étaient âgées de 19 à 47 ans (moyenne 32.3 +/- 8.5 ans).

Toutes les patientes avaient un score de Nugent normal (inférieur à 4) : 8 scores de 0 et 2 scores de 3 (moyenne des scores : 0.9)

Toutes les patientes avaient un pH vaginal normal compris entre 4 et 4.5 (moyenne 4.26 +/- 0.17)

b. Visite de contrôle J14

25 Les 10 patientes incluses se sont présentées pour la visite de contrôle dans les délais prévus.

i. Nombre de toilettes
Les patientes ont réalisé entre 25 et 29 toilettes soit une moyenne de 26.6 toilettes par patiente.

ii. Score de Nugent
A J14, 9 patientes avaient un score de Nugent égal à 0 et 1 avait un score de 1 (3 à J0). Donc les 10 patientes avaient une flore vaginale normale à J14.
L’utilisation du gel moussant en toilette biquotidienne pendant 14 jours n’a donc eu aucune influence négative sur la flore vaginale.
iii. pH vaginal
A J14, les patientes avaient un pH vaginal compris entre 4 et 4.5 (moyenne 4.20 +/-0.16) sans changement depuis J0.

iv. tolérance

5 Aucune patiente n'a rapporté d'effets secondaires consécutifs à la toilette avec le gel moussant.

v. jugements sur le produit

1. texture

7 patientes ont trouvé la texture du produit agréable. 3 patientes ont trouvé le produit trop liquide.

2. parfum

8 patientes ont trouvé le parfum du produit agréable, 1 a trouvé le parfum neutre et 1 n'a pas trouvé le parfum agréable

3. agrément d'utilisation

8 patientes ont trouvé le produit agréable à utiliser, 1 opinion neutre et une patiente n'a pas jugé le produit agréable à utiliser en raison de sa trop grande fluidité.

4. effet moussant

9 patientes ont trouvé un effet moussant au produit. 1 patiente n'a pas retrouvé cet effet moussant.

5. facilité de rinçage

Les 10 patientes ont trouvé que le produit était facile à rincer.

En conclusion, l'utilisation bi-quotidienne en toilette intime du gel moussant de l'exemple 1 n'a pas d'action négative ni sur la flore vaginale, ni sur le pH vaginal. Par ailleurs, la tolérance est excellente.
REVENDICATIONS

1. Composition cosmétique et/ou pharmaceutique, en particulier dermatologique, comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, l'association d'au moins un extrait de Curculigo orchioides et d'au moins un prébiotique, le prébiotique étant un oligosaccharide et/ou polysaccharide constitué de 2 à 100 unités sucrées.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'oligosaccharide et/ou le polysaccharide est un gluco-oligosaccharide (GOS), préférentiellement un alpha-glucan oligosaccharide produit à partir de saccharose et de maltose et constitué de 4 unités sucrées.

3. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de Curculigo orchioides est un extrait de racines de Curculigo orchioides.

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 comprenant 0,001 à 10 %, préférentiellement 0,01 à 1 %, encore plus préférentiellement 0,015 à 0,3 %, et d'une manière encore plus préférée 0,02 à 0,25 % en poids d'extrait de racines de Curculigo orchioides, et 0,01 à 10 %, préférentiellement, 0,1 à 1 %, et encore plus préférentiellement 0,5 % en poids d'oligosaccharide et/ou de polysaccharide, par rapport au poids total de la composition.

5. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, comprenant, en outre, au moins un agent hydratant.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'agent hydratant est un agent hydratant filmogène.

7. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant en outre de l'acide hyaluronique ou un de ses dérivés ou analogues.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle est administrée par voie topique.
9. Composition selon l’une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisée en ce qu’elle est formulée sous forme de gel ou de crème.

10. Composition selon l’une quelconque des revendications 1 à 9, pour son utilisation en tant que médicament.

11. Composition selon la revendication 10, pour son utilisation dans le traitement des réactions inconfortables de la peau et/ou des muqueuses externes, en particulier dans le traitement de la peau et/ou des muqueuses externes sensibles.

12. Composition selon la revendication 10 pour son utilisation dans le traitement de la sécheresse vulvaire et/ou des prurits et/ou des brûlures vulvaires.

13. Composition selon l’une quelconque des revendications 1 à 9, pour son utilisation topique dans le soin et/ou le nettoyage de la peau et/ou des muqueuses externes.

14. Composition pour son utilisation topique selon la revendication 13, pour maintenir et/ou stimuler l’hydratation de la peau et/ou des muqueuses externes, et pour réparer la barrière cutanée de la peau et/ou des muqueuses externes.

15. Composition pour son utilisation topique selon la revendication 13 ou 14, pour le soin et l’hygiène intime.

16. Composition pour son utilisation topique selon la revendication 15, pour maintenir une flore bactérienne vaginale équilibrée et/ou pour maintenir ou réguler le pH vulvaire, vestibulaire et vaginal au pH physiologique.
Figure 1

Figure 2
Figure 3

Figure 4
Figure 5
## DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS

<table>
<thead>
<tr>
<th>Catégorie</th>
<th>Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes</th>
<th>Revendication(s) concernée(s)</th>
<th>Classement attribué à l'invention par l'INPI</th>
</tr>
</thead>
</table>

---

**Date d'achèvement de la recherche**: 4 avril 2014  
**Examinateur**: Durrenberger, Anne
<table>
<thead>
<tr>
<th>Catégorie</th>
<th>Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes</th>
<th>Revenuclion(s) concernée(s)</th>
<th>Classement attribué à l'invention par l'INPI</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Date d'achèvement de la recherche:** 4 avril 2014

**Examinateur:** Durrenberger, Anne
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 renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n’engagent pas la responsabilité de l’Office européen des brevets, ni de l’Administration française.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Document brevet cité au rapport de recherche</th>
<th>Date de publication</th>
<th>Membre(s) de la famille de brevet(s)</th>
<th>Date de publication</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>WO 2010004005 A1</td>
<td>14-01-2010</td>
<td>CN 102149400 A</td>
<td>10-08-2011</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>DK 2303300 T3</td>
<td>17-06-2013</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>EP 2303300 A1</td>
<td>06-04-2011</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>ES 2416365 T3</td>
<td>31-07-2013</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>FR 2933617 A1</td>
<td>15-01-2010</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>HR P20130511 T1</td>
<td>31-07-2013</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>JP 2011527315 A</td>
<td>27-10-2011</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>PT 2303300 E</td>
<td>24-06-2013</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>RU 2011103123 A</td>
<td>20-08-2012</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>US 2011124594 A1</td>
<td>26-05-2011</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>WO 2010004005 A1</td>
<td>14-01-2010</td>
</tr>
</tbody>
</table>

|                                            |                     | WO 2006015726 A1                    | 16-02-2006          |

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82