

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

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
11 décembre 2008 (11.12.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/148967 A2

(51) Classification internationale des brevets :

A61K 8/04 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01) A61K 31/20 (2006.01)
A61K 8/36 (2006.01) A61K 31/203 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01) A61K 31/7016 (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01) A61K 31/702 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/728 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61Q 19/08 (2006.01)
A61K 31/07 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(FR). YADAN, Jean-Claude [FR/FR]; 14, rue des Meuniers, F-93100 Montreuil Sous Bois (FR).

(74) Mandataire : ANDRAL, Christophe; L'oreal, RIVER PLAZA - DIPI, 25-29 Quai Aulagnier, F-92665 Asnieres-sur-seine (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2008/050728

(22) Date de dépôt international : 22 avril 2008 (22.04.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0755034 11 mai 2007 (11.05.2007) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : MOUTET, Marc [FR/FR]; 19, avenue Jean Jaurès, F-94230 Cachan

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport

(54) Title: PHARMACEUTICAL OR COSMETIC PREPARATIONS FOR TOPICAL AND/OR PARENTERAL APPLICATION, PREPARATION METHODS THEREOF AND USE OF SAME

(54) Titre : PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES OU COSMETIQUES POUR APPLICATION TOPIQUE ET/OU PARENTERALE, LEURS PROCÉDES DE PREPARATION, ET LEURS UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical or cosmetic composition for topical and/or parenteral application, containing, in a physiologically acceptable medium, at least one retinoid or the salts and derivatives thereof and at least one hyaluronic acid oligomer selected from among compounds containing between 1 and 6 disaccharide units. The invention is particularly suitable for use in human dermatology and plastic surgery.

(57) Abrégé : L'invention concerne une composition pharmaceutique ou cosmétique pour application topique et/ou parentérale comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinoïde ou ses sels et dérivés, et au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques. L'invention s'applique en particulier en dermatologie humaine ou en chirurgie réparatrice.



WO 2008/148967 A2

PREPARATIONS PHARMACEUTIQUES OU COSMETIQUES POUR
APPLICATION TOPIQUE ET/OU PARENTERALE, LEURS PROCEDES DE
PREPARATION, ET LEURS UTILISATIONS

5 La présente invention se rapporte à des compositions
pour application topique et/ou parentérale comprenant,
dans un milieu physiologiquement acceptable, un rétinoïde
et/ou ses sels et/ou ses dérivés, et un oligomère d'acide
hyaluronique consistant en 1 à 6 unités disaccharidiques,
10 des procédés de fabrication de telles compositions, et
leurs utilisations en tant que composition
pharmaceutiques, notamment de médicament, ou cosmétiques.
Les dites compositions étant destinées au traitement des
affections dermatologiques, en particulier, au traitement
15 par comblement des rides, ridules, déplétions
fibroblastiques et toutes cicatrices.

 Le vieillissement de la peau est une des
modifications les plus visibles du processus de
20 sénescence. De plus, la peau se retrouve exposée à de
nombreux facteurs susceptibles d'accélérer ce processus
physiologique. On distingue deux types différents de
vieillissement cutané. D'une part, le vieillissement
intrinsèque, qu'il est plus facile d'évaluer sur des
25 zones qui normalement ne sont pas exposées au soleil et,
d'autre part, le vieillissement extrinsèque, provoqué par
l'interaction de facteurs environnementaux, notamment les
rayons UV. Ces facteurs environnementaux ont un effet
beaucoup plus marqué sur les parties du corps exposées au
30 soleil, surtout chez les personnes de phototype clair. On
parle alors également de vieillissement actinique.
D'autres facteurs tels que les habitudes alimentaires, le
tabagisme, la consommation excessive d'alcool, les

maladies chroniques et les dysfonctionnements des glandes endocrines contribuent également à ce vieillissement.

Lors du vieillissement intrinsèque de la peau, la
5 couche cornée est peu modifiée. L'épiderme est atrophique
et la jonction dermo-épidermique est aplatie, de sorte
que l'adhésion au derme est moins bonne, facilitant la
formation de bulles. L'épaisseur du derme est nettement
réduite ; il y a moins de vaisseaux sanguins. On observe
10 aussi moins de fibroblastes et leurs capacités de
biosynthèse et de prolifération sont diminuées. Les
fibres élastiques subissent d'abord des modifications,
pour disparaître par la suite.

15 En ce qui concerne le vieillissement extrinsèque, on
observe un épiderme irrégulier, parfois atrophique,
parfois hyperplasique, avec des signes de désorganisation
et de dysplasie. Les mélanocytes sont plus nombreux à
certains endroits, et en nombre réduit à d'autres. Il y a
20 aussi une irrégularité de la distribution de la mélanine
dans l'épiderme, suite à des problèmes de transfert des
mélanosomes. Le nombre de cellules de Langerhans diminue.
Les petits vaisseaux sanguins sont d'abord dilatés, pour
ensuite s'amincir et s'atrophier.

25

Les rides sont les signes les plus visibles du
vieillissement. On en distingue de plusieurs natures,
notamment les rides superficielles et profondes. Les
rides profondes seraient dues aux modifications dermo-
30 hypodermiques, tandis que les rides superficielles
pourraient s'expliquer par des modifications dermiques et
éventuellement épidermiques. Les rides sont surtout dues
à la perte d'élasticité de la peau. L'atteinte du réseau

élastique sous-épidermique donne lieu à une laxité superficielle de la peau vieillie et à un plissement de sa surface. La destruction des fibres élastiques dans le derme réticulaire est responsable de la perte
5 d'élasticité et de la capacité de la peau à reprendre sa forme après étirement. Selon le type, l'intensité et la topographie, un traitement adapté sera possible.

Le traitement des modifications cutanées
10 inesthétiques liées au vieillissement a fait d'énormes progrès ces dernières années.

Un nombre relativement important de substances naturelles ou synthétiques ont d'ores et déjà été
15 décrites en tant qu'implants dermiques, c'est-à-dire en tant que substances injectées directement dans la peau, afin de remédier aux altérations cutanées résultant du vieillissement, de traumatismes ou de maladies.

20 D'autres alternatives thérapeutiques pour ces applications sont notamment l'injection locale de la toxine botulique désactivée (Botox®) ou l'utilisation de techniques laser. Ces différents types de traitement ne sont pas exclusifs et leur combinaison a même été
25 recommandée. Parmi les substances naturelles d'origine humaine, le collagène et l'acide hyaluronique sont celles qui sont à l'origine de la majorité des produits disponibles sur le marché.

30 L'acide hyaluronique est un polysaccharide naturel ubiquitaire qui existe sous la même forme de la plus simple bactérie à l'Homme. C'est un polysaccharide composé alternativement d'acide D-glucuronique et de N-

acétylglucosamine, liés entre eux par des liaisons glycosidiques alternées beta-1,4 et beta-1,3. Selon Saari H et al. Differential effects of reactive oxygen species on native synovial fluid and purified human umbilical cord hyaluronate. Inflammation 17(1993):403-415, les polymères de cette unité récurrente peuvent avoir une taille entre 10^2 et 10^4 kDa in vivo, l'acide hyaluronique prélevé dans le cordon ombilical présentant un poids de 2500 kDa.

10

L'acide hyaluronique représente notamment un constituant naturel du derme où il joue un rôle important dans l'hydratation et l'élasticité de la peau. Il diminue cependant en quantité et en qualité avec l'âge, entraînant un dessèchement de la peau qui se ride. Il est très hydrosoluble et forme des solutions à haute viscosité dans l'eau. Du fait de ces propriétés particulières, l'acide hyaluronique fait partie des produits pharmaceutiques les plus utilisés.

20

Toutefois, chez l'Homme, l'acide hyaluronique est très rapidement éliminé du plasma par dégradation. Sa demi-vie plasmatique après injection intraveineuse est très courte, entre 2,5 et 5,5 minutes, alors que dans la peau, sa demi-vie est de 0,5 à 2 jours selon sa concentration. Son excrétion urinaire est faible, inférieure à 1% de la clairance totale. Chez le lapin, la vitesse d'élimination, dans la peau, a été mesurée (Reed RK, Laurent UB, Fraser JR, Laurent TC. Removal rate of [3H]hyaluronan injected subcutaneously in rabbits. Am J Physiol. 1990 Aug;259(2 Pt 2):H532-5). Elle est non exponentielle avec une demi-vie de 0,5 à 1 jour quand sa concentration est de 5 mg/ml.

30

La tolérance de l'acide hyaluronique est très bonne et aucune immunogénicité n'a été associée à cette substance. On retrouve ainsi une incidence d'effets
5 secondaires très faible.

L'utilisation de l'acide hyaluronique, seul ou en association, a ainsi été décrite pour plusieurs applications médicales, telles que par exemple le
10 traitement de l'ostéoarthrite ainsi que l'arthrite rhumatoïde. Des compositions injectables telles que par exemple l'acide hyaluronique seul, le collagène seul ou l'association « acide hyaluronique et collagène » ont déjà été utilisées en chirurgie réparatrice, dans le
15 cadre de traitement par comblement des rides, ridules, déplétions fibroblastiques et toutes cicatrices.

Actuellement, de nombreux implants dermiques sont utilisés mais aucun n'a encore été considéré comme idéal
20 dans le cadre d'une augmentation tissulaire sûre et saine (Naoum C, Dasiou-Plakida D. Dermal filler materials and botulin toxin Int J Dermatol. 2001 Oct;40(10):609-21).

Cependant, l'acide hyaluronique, en raison de sa
25 biodisponibilité trop faible après injection et sa fréquence d'injection trop élevée, ne peut être utilisé en tant que tel.

Bien sûr, on a cherché à développer des compositions
30 à base d'acide hyaluronique possédant une très bonne biodisponibilité et susceptibles de mieux résister à l'action des enzymes de dégradation. Ceci permet,

notamment, d'espacer les interventions et d'en réduire le nombre.

Ces compositions utilisées en tant qu'implant
5 dermique sont toutes composées d'acide hyaluronique
stabilisé et un grand nombre d'entre elles comprennent de
l'acide hyaluronique modifié chimiquement dans ce but. En
outre, l'acide hyaluronique inclus dans ces produits est
majoritairement d'origine non humaine telle que par
10 exemple d'origine aviaire ou bactérienne.

On retrouve ainsi dans ces compositions de nombreux
dérivés d'acide hyaluronique modifiés chimiquement sous
forme, notamment d'esters, d'amides, ainsi que des
15 dérivés possédant des « ponts intra et/ou interchaînes »
(cross-linked).

Cependant, ces modifications affectent les
caractéristiques physico-chimiques et les propriétés
20 biologiques de l'acide hyaluronique, son immunogénicité
potentielle ainsi que son devenir après administration.
Ces modifications structurelles de l'acide hyaluronique
peuvent entraîner des réactions inflammatoires comme le
reporte Sopaar CNS, Patrinely JR Ophthalmic plastic and
25 reconstructive surgery 2005 Mar ; 21(2) :151-53.

Compte tenu de ce qui précède, un problème que se
propose de résoudre l'invention est de réaliser des
compositions permettant d'assurer à l'acide hyaluronique
30 une meilleure biodisponibilité tout en conservant ses
caractéristiques physico-chimiques et ses propriétés
biologiques, ainsi qu'un procédé de fabrication de telles
compositions.

La solution de l'invention à ce problème posé a pour premier objet une composition pharmaceutique ou cosmétique, notamment pour application topique et/ou parentérale comprenant, à titre de seuls principes actifs, dans un milieu physiologiquement acceptable :

- au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes leurs sels et leurs dérivés, et
- au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques.

De préférence, la composition ne comprend pas d'inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique.

La composition selon l'invention contient en effet comme principes actifs uniquement le(s) rétinoïde(s) et l'(es) oligomère d'acide hyaluronique ; tout autre principe actif est exclu.

Elle a pour deuxième objet un procédé de fabrication d'une telle composition pharmaceutique ou cosmétique, comprenant une étape de mélange d'au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes, leurs sels et leurs dérivés et d'au moins oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques avec un milieu physiologiquement acceptable. De préférence, le procédé selon l'invention comprend également une étape de préparation d'un milieu physiologiquement acceptable, dans lequel les actifs sont mélangés.

Enfin, elle a pour troisième objet l'utilisation d'une composition selon l'invention pour la fabrication

d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des affections dermatologiques.

Une composition pharmaceutique ou cosmétique selon
5 l'invention augmente nettement la biodisponibilité d'un
acide hyaluronique, qui est compris en outre dans ladite
composition, ou bien qui est administré séparément. La
composition selon l'invention permet d'espacer les
10 applications d'acide hyaluronique et d'en réduire le
nombre et elle présente une efficacité importante dans le
comblement des rides, ridules, déplétions fibroblastiques
et toutes cicatrices.

La Demanderesse a mis en évidence une diminution du
15 catabolisme de l'acide hyaluronique dans des
kératinocytes humains *in vivo* sur lesquels sont appliqués
de l'acide hyaluronique, un oligomère d'acide
hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6
unités disaccharidiques et un rétinoïde, en l'absence
20 d'un inhibiteur de la dégradation d'acide hyaluronique.

Ainsi, de manière surprenante, la composition comprenant
un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les
composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques et un
25 rétinoïde confère à l'acide hyaluronique également
appliqué une meilleure stabilité et une meilleure
biodisponibilité. Une telle composition est plus efficace
que les compositions de l'art antérieur, et notamment des
compositions comprenant des inhibiteurs de la dégradation
30 d'acide hyaluronique, dans le comblement des rides,
ridules, déplétions fibroblastiques et toutes cicatrices,
ainsi que dans l'hydratation de la peau.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description non limitative qui va suivre.

La composition selon l'invention comprend, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinoïde et/ou ses sels et/ou ses dérivés et un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques. En particulier, elle ne comprend pas d'inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique.

La composition selon l'invention peut comprendre en outre de l'acide hyaluronique. Ou bien, la composition selon l'invention peut être administrée chez un sujet auquel de l'acide hyaluronique est administré de manière indépendante. Dans ce cas, l'acide hyaluronique peut être compris dans une composition distincte, qui peut être administrée de manière simultanée ou bien en un temps différent de celui de l'administration de la composition selon l'invention. La composition distincte comprenant de l'acide hyaluronique peut être administrée de façon topique, orale ou parentérale, par exemple par injection.

Par milieu physiologiquement acceptable selon l'invention, on entend un milieu compatible avec la peau et éventuellement avec ses phanères (cils, ongles, cheveux) et/ou les muqueuses.

Dans les compositions selon l'invention, le rétinoïde et/ou ses sels et/ou ses dérivés, et l'oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques et,

le cas échéant, l'acide hyaluronique, sont présents en proportions pouvant aller de 0,0000001% à 10%, préférentiellement de 0,00001% à 1% en poids, par rapport au poids total de la composition. Dans la présente
5 description, et à moins qu'il ne soit spécifié autrement, il est entendu que, lorsque des intervalles de concentrations sont donnés, ils incluent les bornes supérieures et inférieures dudit intervalle.

10 Les compositions selon l'invention peuvent comprendre de l'acide hyaluronique.

Par acide hyaluronique, on entend un polysaccharide naturel ubiquitaire existant sous la même forme de la
15 plus simple bactérie à l'Homme. C'est un polysaccharide composé alternativement d'acide D-glucuronique et de N-acétylglucosamine, liés entre eux par des liaisons glycosidiques alternées beta-1,4 et beta-1,3. Selon Saari H et al. Differential effects of reactive oxygen species
20 on native synovial fluid and purified human umbilical cord hyaluronate. Inflammation 17(1993):403-415, les polymères de cette unité récurrente peuvent avoir une taille entre 10^2 et 10^4 kDa in vivo, l'acide hyaluronique prélevé dans le cordon ombilical présentant un poids de
25 2500 kDa.

De façon avantageuse, l'acide hyaluronique est naturel.

30 Par acide hyaluronique naturel, on entend un acide hyaluronique non stabilisé, non modifié chimiquement sous forme, notamment d'esters, d'amides, ou sous forme de dérivés possédant des « ponts intra et/ou interchaines »

(cross linked), de telles modifications affectant les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés biologiques dudit acide hyaluronique, ainsi que son devenir après administration.

5

Les compositions selon l'invention comprennent un rétinoïde et/ou ses sels et/ou ses dérivés, pris seuls ou en mélange.

10

Parmi les rétinoïdes susceptibles d'entrer dans les compositions selon l'invention, on choisira préférentiellement le rétinol, le rétinol, l'acide rétinoïque, l'adapalène ou leurs sels et dérivés, pris seuls ou en mélange, plus préférentiellement le rétinol.

15

Par sel de rétinoïde, on entend notamment un sel de métal alcalin, ou un sel alcalino-terreux, ou un sel d'amine organique. Par dérivé de rétinoïde, on entend notamment les esters, tels que le rétinyl palmitate, le rétinyl acétate, le rétinyl stéarate, le rétinyl oléate, le rétinyl propionate ou encore le rétinyl linoléate.

20

De façon avantageuse, les rétinoïdes utilisés dans les compositions selon l'invention sont des rétinoïdes existant naturellement dans l'organisme humain.

25

Par oligosaccharide, on entend des polymères formés d'un nombre n (avec n inférieur ou égal à 100) de monosaccharides par liaison glycosidique notamment tout oligosaccharide limitant la pénétration de l'acide hyaluronique dans les cellules de la peau, qui sont notamment les kératinocytes et les fibroblastes.

30

Parmi les oligosaccharides, pris seuls ou en mélange, susceptibles d'entrer dans les compositions selon l'invention, on choisira les oligomères de l'acide hyaluronique, préférentiellement les di- à dodécamères de l'acide hyaluronique, ledit dimère comprenant une unité disaccharidique composante de l'acide hyaluronique, et le dodécamère comprenant six de ces unités disaccharidiques, plus préférentiellement les tétra- à hexamères de l'acide hyaluronique, plus préférentiellement le pentamère de l'acide hyaluronique. Le poids moléculaire d'une unité disaccharidique d'acide hyaluronique est d'environ 400 Da. Un oligomère de une à six unités disaccharidiques d'acide hyaluronique a donc un poids moléculaire compris entre 400 à 2400 Da.

15

Par oligomère on entend, selon l'IUPAC dans *Pure Appl. Chem.*, Vol. 68, No.12, pp. 2287-2311, 1996, une molécule de masse moléculaire intermédiaire, dont la structure comprend une petite quantité de molécules ayant une masse moléculaire plus faible. On parlera de molécule ayant une masse moléculaire intermédiaire, lorsque le retrait d'une ou de quelques unités constituantes modifiera significativement les propriétés de la molécule.

25

Les oligomères d'acide hyaluronique, pris seuls ou en mélange, susceptibles d'entrer dans les compositions selon l'invention, sont les dimères et quatre-mères de l'acide hyaluronique, ledit dimère comprenant une unité disaccharidique composante de l'acide hyaluronique, et le quatre-mère comprenant deux de ces unités disaccharidiques. Le poids moléculaire d'une unité disaccharidique d'acide hyaluronique est d'environ 400

30

Da. Un oligomère de une ou deux unités disaccharidiques d'acide hyaluronique a donc un poids moléculaire, respectivement, de 400 à 800 Da.

5 De façon avantageuse, les oligomères utilisés dans les compositions selon l'invention sont des composés existant de façon naturelle dans l'organisme humain.

10 Dans les compositions selon l'invention, l'oligomère est utilisé à des concentrations comprises entre 10^{-9} M et 10^{-3} M, préférentiellement entre 10^{-8} M et 10^{-5} M.

15 Les compositions selon l'invention ne comprennent pas d'inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique.

20 Par inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique, on entend un composé capable de diminuer, voire de bloquer, le catabolisme soit extracellulaire soit intracellulaire de l'acide hyaluronique, préférentiellement un composé capable de diminuer, voire de bloquer, le catabolisme extracellulaire de l'acide hyaluronique, plus préférentiellement un composé capable d'inhiber la hyaluronidase extracellulaire présente dans
25 la peau.

De façon connue, les compositions selon l'invention peuvent contenir également les adjuvants habituels bien connus de l'homme de l'art.

30

Les compositions selon l'invention peuvent être formulées pour une application par voie topique et/ou parentérale.

Par voie topique, on entend une application externe sur la peau ou les muqueuses.

Par voie topique, les compositions peuvent se
5 présenter sous toutes les formes galéniques normalement
utilisées pour une administration par voie topique. A
titre d'exemple non limitatif de compositions topiques,
on peut citer des compositions sous forme liquide,
pâteuse, ou solide et, plus particulièrement, sous forme
10 d'onguents, de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou
huileuses, de dispersions du type lotion éventuellement
biphasée, de sérum, de gels aqueux, anhydres ou
lipophiles, de poudres, de tampons imbibés, de syndets,
de lingettes, de sprays, de mousses, de sticks, de
15 shampoings, de compresses, de bases lavantes, d'émulsions
de consistance liquide ou semi-liquide du type lait,
obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase
aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), d'une microémulsion,
de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-
20 liquide ou solide du type crème blanche ou colorée, 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
25 contrôlée.

Par voie parentérale, les compositions selon
l'invention peuvent être appliquées par voie sous-cutanée
ou intradermique. A titre d'exemple non limitatif de
30 compositions parentérales, on peut citer des compositions
sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou
pour injection.

A titre d'exemple non limitatif donné simplement à titre d'illustration et qui ne saurait en aucune façon limiter la portée de l'invention, de l'acide hyaluronique peut être administré sous forme d'une solution aqueuse injectable et une composition selon l'invention 5 comprenant un dimère d'acide hyaluronique est administrée sous forme d'une crème.

Dans le cadre d'une administration combinée d'acide 10 hyaluronique et d'une composition selon l'invention, les fréquences d'administration peuvent être identiques ou différentes.

De manière avantageuse dans le cadre de l'invention, 15 la fréquence d'administration de l'acide hyaluronique injecté sous forme d'une solution aqueuse injectable peut varier de 4 à 24 mois, préférentiellement de 4 à 16 mois, alors que celles de la composition selon l'invention, administrée topiquement, par exemple sous forme de crème, 20 peut varier de 1 à 7 jours, préférentiellement de 1 à 3 jours.

Selon un mode particulier de l'invention, le procédé de fabrication d'une composition comprend les étapes de 25 préparation d'un milieu physiologiquement acceptable et de mélange d'une quantité efficace d'un quatre-mère de l'acide hyaluronique.

L'invention se rapporte également à l'utilisation 30 d'au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes, leurs sels et leurs dérivés et d'au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques ou d'une composition telle que

décrite précédemment, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement, à l'amélioration et/ou à la prévention des affections dermatologiques.

5 Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes, leurs sels et leurs dérivés et d'au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés
10 contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques, ou d'une composition telle que décrite précédemment, pour la fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée au traitement, à l'amélioration et/ou à la prévention du vieillissement cutané. Par vieillissement cutané, on entend les rides, les ridules,
15 les déplétions fibroblastiques et les cicatrices. Une telle composition est adaptée au traitement de la peau ridée et/ou âgée, et vise notamment à en prévenir et/ou à en réduire les effets. Le traitement des rides, ridules, déplétions fibroblastiques et toutes cicatrices se fait
20 notamment par comblement.

En particulier, la composition selon l'invention peut être appliquée sur les zones du visage ou du front marquées par des rides d'expression.

25

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes, leurs sels et leurs dérivés et d'au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6
30 unités disaccharidiques, ou d'une composition telle que décrite précédemment, pour la fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à être utilisée en chirurgie réparatrice.

La présente invention va maintenant être illustrée au moyen des exemples suivants.

5

Exemple 1 : Composition n°1

Solution injectable n°1

10 Cette composition est préparée de manière classique pour l'homme du métier:

	Quatre-mère (NAC-Glucuronic acid)2	0,002%
	Rétinol	0,00001%
15	Eau	qsp 100%

Exemple 2 : Composition n°2

20 Solution injectable n°2 d'acide hyaluronique couplée à une crème selon l'invention

Solution injectable

	Acide hyaluronique	2%
	Eau	qsp 100%

25

Crème

	Dimère (NAC-Glucuronic acid)1	0,002%
	Rétinol	0,00001%
	Acide stéarique	3,00%
30	mélange de mono-	
	stéarate de glycéryle	
	et de stéarate de PEG (100 OE)	2,5%
	Stéarate de PEG (20 OE)	1,0%

	Cyclopentadiméthylsiloxane	10,00%
	Huiles végétales	7,00%
	Huiles synthétiques	6,00%
	Gomme de silicone	0,20%
5	Alcool stéarique	1,00%
	Eau	qsp 100%

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique ou cosmétique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, à titre de seuls principes actifs :

- au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes, leurs sels et leurs dérivés, et
- au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques.

10

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le rétinoïde est choisi parmi le rétinol, la tretinoïne et l'adapalène.

15

3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que l'oligomère d'acide hyaluronique est choisi parmi les dimères et quatre-mères d'acide hyaluronique.

20

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est formulée pour une application par voie topique.

25

5. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle est formulée pour une application par voie parentérale.

30

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

7. Procédé de préparation d'une composition selon l'une des revendications 1 à 6, comprenant une étape de mélange d'au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes, leurs sels et leurs dérivés, et d'au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques avec un milieu physiologiquement acceptable.

8. Utilisation d'au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes, leurs sels et leurs dérivés et d'au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques, pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou cosmétique destinée au traitement, à la prévention ou à l'amélioration du vieillissement cutané.

9. Utilisation d'au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes, leurs sels et leurs dérivés et d'au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou cosmétique destinée au traitement par comblement des rides, des ridules, des déplétions fibroblastiques et des cicatrices.

25

10. Utilisation d'au moins un composé choisi parmi les rétinoïdes, leurs sels et leurs dérivés et d'au moins un oligomère d'acide hyaluronique choisi parmi les composés contenant de 1 à 6 unités disaccharidiques pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou cosmétique destinée à être utilisé en chirurgie réparatrice.

30