(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
20 novembre 2008 (20.11.2008)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2008/139122 A2

(51) Classification internationale des brevets :
A61K 31/728 (2006.01) *A61K 8/63* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) *A61K 8/04* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61Q 19/08* (2006.01)
A61K 8/73 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/050724

(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 :
0755023 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 (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.

(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*
— *avec tous renseignements concernant une requête en restauration du droit de priorité présentée en ce qui concerne une ou plusieurs revendications de priorité*

(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 PROCEDES DE PREPARATION, ET LEURS UTILISATIONS

(57) **Abstract:** The invention relates to the association of hyaluronic acid and at least one inhibitor of hyaluronic acid degradation, which is intended, in particular, for use in human dermatology and plastic surgery.

(57) **Abrégé :** L'invention concerne une association d'acide hyaluronique et d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique pour une utilisation en particulier en dermatologie humaine ou en chirurgie réparatrice.

WO 2008/139122 A2

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

La présente invention se rapporte à des compositions pour application topique et/ou parentérale comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique, des procédés de fabrication de telles compositions, et leurs utilisations en tant que composition pharmaceutique, notamment médicament ou cosmétiques. Lesdites compositions sont destinées au traitement des affections dermatologiques, en particulier, au traitement 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 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 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 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 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 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.

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 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.

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-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 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 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 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.

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 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.

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.

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.

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.

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 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 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 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 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 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 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 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 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 dérivés possédant des « ponts intra et/ou interchaînes » (cross-linked).

Cependant, ces modifications affectent les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés 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 Ophtalmic plastic and 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 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, dans un milieu physiologiquement acceptable, à titre de seuls principes actifs, de l'acide hyaluronique et au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique. La composition selon l'invention ne comprend que l'acide hyaluronique et au moins un inhibiteur de sa dégradation comme principes actifs ; tout autre principe actif est exclu.

Ainsi, la composition ne comprend pas d'oligosaccharide distinct de l'acide hyaluronique ni de rétinoïde ni ses sels ni ses dérivés. De préférence, l'inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique est différent de la glycyrrhizine, de l'acide glycyrrhizinique et ses sels, d'un composé polyphénol dérivé de primevère, d'un dérivé d'acide ascorbique et d'une GOD-type ellagitannin.

L'invention a également pour objet un produit consistant en :

- une composition A comprenant à titre de seul principe actif de l'acide hyaluronique, et
- une composition B contenant à titre de seul principe actif au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique,

comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps dans le traitement du vieillissement cutané.

Elle a également pour objet un procédé de fabrication d'un produit de combinaison pour application

topique et/ou parentérale telle que défini ci-dessus, comprenant les étapes suivantes :

- mélange de l'acide hyaluronique avec un milieu physiologiquement acceptable, afin d'obtenir une solution injectable,
- mélange d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique avec un milieu physiologiquement acceptable, afin d'obtenir une composition adaptée à la voie topique et/ou parentérale.

Enfin, elle a pour troisième objet l'utilisation d'acide hyaluronique et d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement et/ou à la prévention des affections dermatologiques.

Une composition selon 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 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, ainsi que dans l'hydratation de la peau.

Aujourd'hui, la Demanderesse a mis en évidence une diminution du catabolisme de l'acide hyaluronique dans des kératinocytes humains *in vivo* sur lesquels sont appliqués de l'acide hyaluronique et un inhibiteur de la dégradation d'acide hyaluronique, en l'absence d'oligosaccharide et de rétinoïde. Ainsi, de manière surprenante, l'absence d'oligosaccharide et de rétinoïde

dans une composition comprenant un inhibiteur de la dégradation d'acide hyaluronique 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 oligosaccharides et des rétinoïdes, dans le comblement des rides, ridules, déplétions fibroblastiques et toutes cicatrices.

Des compositions sont décrites comprenant, en tant qu'inhibiteur de hyaluronidase, un composé polyphénol dérivé de primevère, pour prévenir le vieillissement cutané (JP2003128511), un sel de zinc d'un dérivé d'acide ascorbique, pour traiter l'acné (EP1023897), un GOD-type ellagitannine (EP727218 jamais d'ac hyaluronique), de l'acide glycyrrhizinique, pour le traitement de la dermatite atopique (Saeedi M., et al., J Dermatolog Treat. 2003 Sep ; 14(3) :153-7). Cependant, ces documents ne décrivent ni ne suggèrent une composition selon l'invention ni ses effets avantageux.

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, à titre de principe actif, au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique. De préférence, elle ne comprend pas d'oligosaccharide ni de rétinoïde ni ses sels ni ses dérivés ; de préférence l'inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique est différent de l'acide glycyrrhizinique et ses sels, d'un composé polyphénol

dérivé de primevère, d'un dérivé d'acide ascorbique, et d'une GOD-type ellagitannin.

La composition selon l'invention comprend en outre à titre de principe actif de l'acide hyaluronique. Alternativement, l'acide hyaluronique peut être administré chez un sujet de manière indépendante, comme cela est le cas pour la composition A du produit de combinaison. Dans ce cas, l'acide hyaluronique est 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 comprenant l'inhibiteur (composition B du produit de combinaison). La composition A comprenant de l'acide hyaluronique peut être administrée de façon topique, orale ou parentérale, par exemple par injection.

Dans les compositions selon l'invention, l'inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique 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 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.

Par acide hyaluronique on entend le composé constitué par l'enchaînement d'acide glucuronique et de N-acétyl-glucosamine, de préférence de poids moléculaire compris entre 10^2 et 10^4 kDa.

De façon avantageuse, l'acide hyaluronique est naturel.

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.

Les compositions selon l'invention comprennent au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique. De préférence, ce dernier est différent de l'acide glycyrrhizinique et ses sels, d'un composé polyphénol dérivé de primevère, d'un dérivé d'acide ascorbique, et d'une GOD-type ellagitannin.

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 la peau.

Parmi les inhibiteurs de la dégradation de l'acide hyaluronique, pris seuls ou en mélange, susceptibles d'entrer dans les compositions selon l'invention, on choisira notamment le 1,2,3,4,6-Penta-O-galloylglucose,

l'apigénine, la beta-escin, la caltrin, le cis-Hinokiresinol (CHR), l'echinacin, l'acide eicosatrienoïque (C20:3), le fenoprofen, le Gold sodium thiomalate, le gossypol, l'héparine, l'Hesperidine phosphate, l'Indométhacine, l'acide L-ascorbique, la L-carnitine, la L-aminocarnitine, la myocrisine (sodium aurothiomalate), la N-tosyl-L-phenyl-alanine-chloromethyl ketone (TPCK) et la cétone N-alpha-p-tosyl-L-lysine chlorométhyle (TLCK), l'hespéridine phosphorylée, le poly(sodium 4-styrenesulfonate) (T-PSS), le polyestradiol phosphate, le Polyphloretine phosphate, le PS53 (un polymère hydroquinone-acide sulfonique-formaldéhyde), le sodium polystyrène sulfonate (N-PSS), le 2-hydroxyphényl monolactobioside sulphaté, l'hydroquinone digalactoside sulphaté, les oligosaccharides sulphatés verbascose, plantéose et néomycine, le tétradecyl sodium sulfate (TDSS), un acide gras insaturé C14:1 à C24:1 avec une double liaison, l'inhibiteur urinaire de la trypsine (UTI), l'urolithine B, la WSG, ou l'acide glycyrrhétinique, et/ou leurs dérivés. L'acide glycyrrhétinique, et/ou ses dérivés ainsi que sont préférés.

De façon avantageuse, les inhibiteurs de la dégradation de l'acide hyaluronique utilisés dans les compositions selon l'invention sont naturels.

Dans les compositions selon l'invention, l'inhibiteur est utilisé à des concentrations comprises entre 10^{-9} M et 10^{-2} M, préférentiellement entre 10^{-6} M et 10^{-3} M.

Par dérivés de l'acide glycyrrhétinique, on entend notamment les sels, les dérivés substitués, les énantiomères et les racémates desdits composés.

Comme sels desdits composés, on peut citer les sels obtenus par addition desdits composés avec une base inorganique, choisie notamment parmi les hydroxydes de sodium, de lithium, de calcium, de potassium, de magnésium, d'ammonium ou de zinc, les carbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux tels que les carbonates et bicarbonates de sodium, de lithium, de calcium, de potassium, de magnésium, d'ammonium ou de zinc, ou avec une base organique, choisie notamment parmi la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris(hydroxyméthyl)-aminométhane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la proceïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine ou encore les sels de phosphonium tels que les sels d'alkyl-phosphonium, les sels d'aryl-phosphonium, les sels d'alkyl-arylphosphonium, les alkènyl-arylphosphonium ou les sels d'ammonium quaternaires tels que les sels de tétra-n-butyl-ammonium. De tels sels sont notamment le sel de potassium de l'acide glycyrrhétinique, le sel de sodium de l'acide glycyrrhétinique, ou encore le sel monoammonium de l'acide glycyrrhétinique (ammonium glycyrrhétinate).

De façon avantageuse, les dérivés doivent être d'origine naturelle.

Les composés et/ou leurs dérivés d'origine naturelle sont des composés à l'état pur ou en solution à différentes concentrations, obtenus par différents procédés d'extraction ou d'hydrolyse de matériel biologique d'origine naturelle.

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

Les compositions, notamment la composition B du produit de combinaison selon l'invention peuvent être formulées pour une application par voie topique et/ou parentérale.

De préférence, la composition A du produit de combinaison selon l'invention se présente sous forme de solution injectable.

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

Par voie topique, les compositions peuvent se 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 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 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-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 contrôlée.

Par voie parentérale, on entend une application par voie sous-cutanée ou intradermique. A titre d'exemple non limitatif de 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 comprenant l'inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique est administrée sous forme d'une crème.

Dans le cadre d'une administration combinée d'acide 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, 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, peut varier de 1 à 7 jours, préférentiellement de 1 à 3 jours.

Le procédé de fabrication d'un produit de combinaison selon l'invention comprend les étapes suivantes :
- mélange de l'acide hyaluronique avec un milieu physiologiquement acceptable afin d'obtenir une solution injectable,
- mélange d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique avec un milieu physiologiquement acceptable, afin d'obtenir une composition adaptée à la voie topique et/ou parentérale.

De même, le procédé de fabrication d'une composition selon l'invention comprend une étape de mélange de l'acide hyaluronique et d'au moins un inhibiteur de sa dégradation avec un milieu physiologiquement acceptable.

Selon un mode particulier de l'invention, le procédé de fabrication d'une composition comprend les étapes de préparation d'un milieu physiologiquement acceptable et de mélange d'une quantité efficace d'acide hyaluronique, et d'acide glycyrrhétinique et/ou ses dérivés.

Par milieu physiologiquement acceptable, on entend un milieu compatible avec la peau, les muqueuses et/ou les phanères.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'acide hyaluronique et d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique pour la fabrication

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

Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'acide hyaluronique et d'au moins un inhibiteur de la dégradation d'acide hyaluronique, de préférence d'une composition telle que décrite précédemment ou d'un produit de combinaison, 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 en particulier les rides, les ridules, les déplétions fibroblastiques et les cicatrices. Une telle composition pharmaceutique ou cosmétique 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 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.

L'invention se rapporte également à l'utilisation d'acide hyaluronique et d'au moins un inhibiteur de la dégradation d'acide hyaluronique, de préférence d'une composition telle que décrite précédemment ou d'un produit de combinaison, pour la fabrication d'une composition cosmétique ou pharmaceutique destinée à être utilisé en chirurgie réparatrice.

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

Exemple 1 : Composition n°1

Solution injectable n°1

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

Acide Glycyrrhétinique	0,02%
Eau	qsp 100%

Solution injectable

Acide hyaluronique	2%
Eau	qsp 100%

Exemple 2 : Composition n°2

Solution injectable d'acide hyaluronique couplée à une crème selon l'invention

Solution injectable

Acide hyaluronique	2%
Eau	qsp 100%

Crème

Acide Glycyrrhétinique	0,02%
Acide stéarique	3,00%
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%
Alcool stéarique	1,00%
Eau	qsp 100%

REVENDICATIONS

1. Produit consistant en :

- une composition A comprenant à titre de seul principe actif de l'acide hyaluronique, et
- une composition B contenant à titre de seul principe actif au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique,

comme produit de combinaison pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps dans le traitement du vieillissement cutané.

2. Produit de combinaison selon la revendication 1, caractérisé en que l'inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique est choisi parmi le 1,2,3,4,6-Penta-O-galloylglucose, l'apigénine, la beta-escin, la caltrin, le cis-Hinokiresinol, l'echinacin, l'acide eicosatrienoïque, le fenoprofen, le Gold sodium thiomalate, le gossypol, l'héparine, l'Hesperidine phosphate, l'Indométhacine, l'acide L-ascorbique , la L-carnitine, la L-aminocarnitine, la myocrisine, la N-tosyl-L-phenyl-alanine-chloromethyl ketone et la cétone N-alpha-p-tosyl-L-lysine chlorométhyle, l'hespéridine phosphorylée, le poly(sodium 4-styrenesulfonate), le polyestradiol phosphate, le Polyphloretine phosphate, le PS53, le sodium polystyrène sulfonate, le 2-hydroxyphényl monolactobioside sulphaté, l'hydroquinone digalactoside sulphaté, les oligosaccharides sulphatés verbascose, plantéose et néomycine, le tétradecyl sodium sulfate, un acide gras insaturé C14:1 à C24:1 avec une double liaison, l'inhibiteur urinaire de la trypsine, l'urolithine B, la WSG et l'acide glycyrrhétinique, et/ou leurs dérivés , pris seuls ou en mélange.

3. Produit de combinaison selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la composition A se présente sous forme de solution injectable et la composition B est adaptée pour une application par voie topique.

4. Produit de combinaison selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que la composition A se présente sous forme de solution injectable et la composition B est adaptée pour une application par voie parentérale.

5. Produit de combinaison selon la revendication 4, caractérisé en ce que la composition B se présente sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

6. Composition pharmaceutique ou cosmétique comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, à titre de seuls principes actifs, de l'acide hyaluronique et au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique.

7. Procédé de fabrication d'un produit de combinaison selon la revendication 3, comprenant les étapes suivantes :
- mélange de l'acide hyaluronique avec un milieu physiologiquement acceptable afin d'obtenir une solution injectable,
- mélange d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique avec un milieu physiologiquement

acceptable afin d'obtenir une composition adaptée à la voie topique.

8. Procédé de fabrication d'un produit de combinaison selon la revendication 4, comprenant les étapes suivantes:
- mélange de l'acide hyaluronique avec un milieu physiologiquement acceptable afin d'obtenir une solution injectable,
- mélange d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique avec un milieu physiologiquement acceptable afin d'obtenir une composition adaptée à la voie parentérale.

9. Utilisation d'acide hyaluronique et d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou cosmétique destinée au traitement ou à la prévention du vieillissement cutané.

10. Utilisation d'acide hyaluronique et d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou cosmétique destinée au traitement par comblement des rides, des ridules, des déplétions fibroblastiques et des cicatrices.

11. Utilisation d'acide hyaluronique et d'au moins un inhibiteur de la dégradation de l'acide hyaluronique pour la fabrication d'une composition pharmaceutique ou cosmétique destinée à être utilisée en chirurgie réparatrice.