

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 173**

51 Int. Cl.:

A61Q 19/08 (2006.01)

A61K 8/73 (2006.01)

A61K 8/67 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

A61K 31/728 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2014 E 14190494 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2868313**

54 Título: **Combinación de vitamina C y de ácido hialurónico para el tratamiento de los efectos del envejecimiento cutáneo**

30 Prioridad:

29.10.2013 FR 1360550

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.02.2020

73 Titular/es:

**DERMACONCEPT JMC (100.0%)
30, rue des 3 Cailloux
80000 Amiens, FR**

72 Inventor/es:

**HUMBERT, PHILIPPE;
ALLART, JEAN-CLAUDE;
LEFEVRE, JEAN-MARIE y
PEYROT, JACQUES**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 744 173 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación de vitamina C y de ácido hialurónico para el tratamiento de los efectos del envejecimiento cutáneo

5 La presente invención se refiere a una composición cosmética y/o dermatológica que comprende la combinación de ácido hialurónico de bajo peso molecular y de ácido ascórbico, de un oligosacárido de ácido glucurónico diferente del ácido hialurónico o de una de sus sales.

10 Se aplica normalmente, pero no exclusivamente, al tratamiento de la atrofia cutánea senil, y más generalmente al tratamiento y a la prevención de los signos del envejecimiento cutáneo.

15 La atrofia cutánea senil es una alteración particular de la función de protección mecánica de la piel. Más particularmente, esta protección puede encontrarse muy degradada por el envejecimiento de la piel resultante de factores cronológicos, hormonales, medicamentosos (por ejemplo la utilización prolongada de corticosteroides tópicos o sistémicos), etc., y también de la exposición solar.

20 La atrofia cutánea senil, a veces denominada "dermatoporosis" puede empezar después de los sesenta, pero se observa sobre todo pasados los setenta años, donde puede causar una morbilidad importante, y se sitúa especialmente en el dorso de la mano y de los antebrazos, y de la cara anterior de las piernas. Se distingue la forma primaria y la forma iatrogénica secundaria. La forma primaria es la forma más habitual, que resulta del envejecimiento cronológico y de una exposición prolongada al sol. La predisposición genética es frecuentemente el origen de la forma primaria. La forma iatrogénica secundaria es esencialmente una consecuencia de tratamientos crónicos con corticosteroides. La heliodermis es otra forma de envejecimiento cutáneo inducido por la exposición prolongada al sol, que produce un color amarillento y la aparición de arrugas profundas, telangiectasias y lesiones pigmentarias, especialmente a nivel del dorso de las manos, de los antebrazos, del cuello y del escote, que puede provocar queratosis actínicas y melanomas.

30 Las manifestaciones clínicas de la atrofia cutánea senil comprenden marcadores morfológicos de fragilidad (atrofia cutánea, púrpura senil, pseudocicatrices estelares), así como la expresión funcional de la fragilidad cutánea (laceraciones cutáneas, mala cicatrización, hemorragias subcutáneas). Así, en la atrofia cutánea senil, se observan trastornos estructurales en relación con una carencia de vitamina C, que un tratamiento con vitamina C no permite corregir de manera satisfactoria y permanece sin efecto visible en los fibroblastos de la epidermis.

35 Durante el envejecimiento cutáneo, más particularmente en caso de atrofia cutánea senil, la matriz extracelular de la piel pierde su viscoelasticidad. En efecto, la matriz extracelular contiene dos principales glicosaminoglicanos, el dermatán sulfato, estrechamente relacionado con las fibras de colágeno, y el ácido hialurónico que ocupa el espacio entre las fibras. Las fibras de colágeno son responsables de la elasticidad de la piel, mientras que el ácido hialurónico determina su viscosidad. Así, la viscoelasticidad de la piel permite absorber las tensiones mecánicas que sufre disipando la energía absorbida retomando al mismo tiempo su estructura inicial. Las alteraciones de la matriz extracelular provocan fracturas de las fibras de colágeno y una disminución del ácido hialurónico, cuya principal consecuencia es una pérdida progresiva de su viscoelasticidad.

45 Existen numerosas composiciones anti-envejecimiento, pero no hacen ninguna referencia al problema de la atrofia cutánea senil, tampoco a la heliodermis. Algunas composiciones son a base de ácido hialurónico, incorporado en unas mezclas relativamente complejas, y permiten únicamente luchar contra los signos del envejecimiento de la piel. A título de ejemplo, se puede citar el documento US-2011/0003020, que describe una composición para aplicación tópica que permite tratar el envejecimiento de la piel. Esta composición comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de estradiol (es decir, oestradiol), estriol (es decir, oestriol), ácido hialurónico y de un extracto de té verde, y opcionalmente una cantidad eficaz de ácido ascórbico. El documento FR2939799 describe unos oligosacáridos de ácido glucurónico acetilado como agentes que refuerzan la cohesión entre la dermis y la epidermis, mejorando así la elasticidad de la piel.

50 No obstante, a pesar de las diversas composiciones dermatológicas y/o cosméticas disponibles, existe todavía la necesidad de poder disponer de nuevas composiciones alternativas que tengan nuevos efectos beneficiosos. Para este fin, se ha descubierto una nueva composición cosmética y/o dermatológica por la solicitante.

55 La presente invención tiene por objeto una composición cosmética, especialmente para aplicación tópica, que comprende ácido hialurónico o una de sus sales, y ácido ascórbico o uno de sus derivados, seleccionándose dichos derivados entre una sal, un éster, un azúcar, y una de sus mezclas, caracterizada por que:

60 - el ácido hialurónico, o una de sus sales, tiene un peso molecular de como máximo 1000 kDa, y

- la composición comprende además un oligosacárido diferente del ácido hialurónico o una de sus sales, siendo el oligosacárido un oligosacárido de ácido glucurónico.

65

La presente invención tiene también por objeto una composición para su aplicación como medicamento en el tratamiento de la atrofia cutánea senil y/o de la heliodermis, y más particularmente una composición dermatológica para su aplicación en el tratamiento de la atrofia cutánea senil y/o la heliodermis, siendo esta aplicación espacialmente en forma tópica, comprendiendo dicha composición:

acido hialurónico o una de sus sales, y ácido ascórbico o uno de sus derivados, seleccionándose dichos derivados entre una sal, un éster, un azúcar, y una de sus mezclas, caracterizada por que:

- el ácido hialurónico, o una de sus sales, tiene un peso molecular de como máximo 1000 kDa, y

- la composición comprende además un oligosacárido diferente del ácido hialurónico o una de sus sales, siendo el oligosacárido un oligosacárido de ácido glucurónico.

La composición de la invención permite ventajosamente estimular el metabolismo del ácido hialurónico que pasa por un aumento de la expresión de su receptor CD44, permitiendo así prevenir y/o luchar eficazmente contra la atrofia cutánea senil y la heliodermis: por lo tanto, se preserva y/o se mejora la viscoelasticidad de la piel. La presencia del oligosacárido permite ventajosamente optimizar la sinergia entre el ácido hialurónico o una de sus sales, por un lado, y el ácido ascórbico o uno de sus análogos, por otro lado.

Esta composición permite limitar significativamente la disminución del nivel de ácido hialurónico en la piel, incluso evitarlo, y es así garante del grosor y de la resistencia de la piel. Las funciones de los receptores CD44 (glicoproteínas transmembranarias polimórficas) no se ven así sustancialmente afectadas y permiten regular la proliferación de los queratinocitos en respuesta a los estímulos extracelulares, y mantener la homeostasis del ácido hialurónico en la piel.

Ácido hialurónico o una de sus sales

El ácido hialurónico es un polímero natural a base de disacárido, de tipo glicosaminoglicano, que comprende unas unidades ácido D-glucurónico y N-acetilglucosamina unidas por enlace glucosídico.

Puede estar en forma libre, hidrolizada, o bien en forma de una de sus sales, tales como unas sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo el hialuronato de sodio, de potasio, de calcio o de magnesio.

El ácido hialurónico utilizable en la invención está disponible en el comercio bajo diversas formas adaptadas según las utilizaciones consideradas. Puede producirse industrialmente en cantidades importantes por extracción a partir de tejidos animales tales como crestas de gallo, o por fermentación bacteriana, o también por procedimiento biotecnológico a partir de sustancias vegetales, por ejemplo trigo.

Las propiedades del ácido hialurónico son muy variables según su peso molecular. El ácido hialurónico, o una de sus sales, de peso molecular de como máximo 1000 kDa (es decir bajo peso molecular) tiene la ventaja de poder cruzar la barrera del estrato córneo y así estimular los receptores CD44 responsables de la neosíntesis del ácido hialurónico en la dermis.

El ácido hialurónico, o una de sus sales, puede tener un peso molecular de al menos 100 kDa. Preferentemente, el ácido hialurónico, o una de sus sales, puede tener un peso molecular que va de 100 kDa a 800 kDa, y de manera particularmente preferida un peso molecular que va de 200 kDa a 500 kDa.

Los estudios efectuados por la solicitante han mostrado que la elección de un ácido hialurónico que responde a esta condición permite una acción en la epidermis, provocando una mejora de la función queratinocitaria, sin afectar directamente a la dermis.

La composición de la invención comprende una cantidad eficaz de ácido hialurónico o una de sus sales, siendo la cantidad eficaz la necesaria para obtener los efectos esperados según la invención.

A título de ejemplo, esta cantidad representa del 0,01% al 5% del peso total de la composición, y preferentemente del 0,1% al 1% del peso total de la composición.

Ácido ascórbico o uno de sus análogos

El ácido ascórbico (o vitamina C) es un ácido orgánico, generalmente en forma L (es decir ácido L-ascórbico), ya que se extrae habitualmente de productos naturales tales como los limones, las naranjas, etc.

Los análogos del ácido ascórbico son unos derivados del ácido ascórbico. Los derivados del ácido ascórbico se seleccionan entre unas sales, tales como, especialmente, el ascorbato de sodio, el ascorbilfosfato de magnesio o de sodio; unos ésteres, tales como, especialmente, unos ésteres acéticos, propiónico o palmítico; unos azúcares, tales como especialmente el ácido ascórbico glicosilado; y una de sus mezclas.

El ácido ascórbico, o uno de sus análogos, está preferentemente en forma estabilizada. En otras palabras, el ácido ascórbico, o uno de sus análogos, está en forma sustancialmente no oxidable, y en especialmente una forma que se puede transportar por un lípido.

5

A título de ejemplo de ácido ascórbico estabilizado, se puede citar el ácido etil-ascórbico.

La composición de la invención comprende una cantidad eficaz de ácido ascórbico o uno de sus análogos, siendo la cantidad eficaz la necesaria para obtener los efectos esperados según la invención.

10

A título de ejemplo, esta cantidad representa del 0,01% al 5% del peso total de la composición, y preferentemente del 0,1% al 2% del peso total de la composición.

Oligosacárido

15

El oligosacárido es un oligómero obtenido a partir de al menos dos osas (es decir monosacáridos) y preferentemente a partir de al menos cuatro monosacáridos, por enlace glicosídico alfa o beta. Puede ser lineal, ramificado o cíclico.

20

El número máximo de monosacáridos que constituyen el oligosacárido puede ir hasta 30 monosacáridos, y preferentemente hasta 24 monosacáridos.

25

El oligosacárido de la invención pertenece a la familia de los oligosacáridos de ácido glucurónico, que pueden ser acetilados o no. El grado de acetilación de estos oligosacáridos puede estar comprendido entre el 5 y el 15%, y preferentemente entre el 8 y el 10%.

30

El oligosacárido de la invención puede encapsularse en unos liposomas, mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia.

35

La composición de la invención comprende una cantidad eficaz de oligosacárido, siendo la cantidad eficaz la necesaria para obtener los efectos esperados según la invención.

40

A título de ejemplo, esta cantidad representa del 0,01% al 5% del peso total de la composición, y preferentemente menos del 1% del peso total de la composición.

45

En un modo de realización particular, la composición según la invención puede comprender además un vector de principio activo, en el que se encapsulan el ácido hialurónico o una de sus sales; el ácido ascórbico o uno de sus análogos; y opcionalmente el oligosacárido diferente del ácido hialurónico o una de sus sales.

50

A título de ejemplo de vector de principio activo, se puede citar la referencia X50, comercializada por la compañía Infinitec, constituido de una cápsula de doble capa asociada a un ligando peptídico, por ejemplo un palmitoil heptapéptido, que permite una liberación controlada de los principios activos. Los ensayos efectuados han mostrado que este vector permite liberar los principios activos de la composición de la invención, es decir el ácido hialurónico de bajo peso molecular, el ácido ascórbico y el oligosacárido, a nivel de los fibroblastos, en cuya pared se fijan preferentemente.

55

La encapsulación de estos tres principios activos en dicho vector puede realizarse mediante cualquier tipo de técnica bien conocida por el experto en la materia.

60

Las composiciones conformes a la presente invención pueden presentarse en formas clásicamente utilizadas para una aplicación tópica, es decir en forma de gel, loción, emulsión (en particular crema o leche), pipetas, suero (o esencia), mascarilla o pomada, que contiene unos excipientes y soportes usuales compatibles y farmacéuticamente aceptables. Pueden también presentarse en forma de parches, tules o apósitos de liberación controlada, o de toallitas húmedas empapadas de una composición según la invención.

65

Estas formas de administración por vía tópica se preparan mediante técnicas bien conocidas por el experto en la materia, y por ejemplo, en el caso de una crema, por dispersión de una fase grasa en una fase acuosa para obtener una emulsión aceite en agua, o, a la inversa, para preparar una emulsión agua en aceite.

70

La composición según la invención puede comprender uno o varios excipientes habituales, adecuados, especialmente, para una administración tópica externa, en particular unos excipientes aceptables en el plano dermatológico y cosmetológico.

75

Estos excipientes apropiados para la formulación son bien conocidos por el experto en la materia, y se pueden seleccionar entre, por ejemplo, uno o varios de los compuestos i a xv listados a continuación:

- i. vitaminas antioxidantes, diferentes de la vitamina C o uno de sus análogos, tales como la vitamina E, por ejemplo el acetato de tocoferol o el tocotrienol; los polifenoles naturales;
- 5 ii. unos vectores de principios activos, tales como unas ciclodextrinas; unos liposomas, por ejemplo lecitina;
- iii. unos aceites vegetales tales como, por ejemplo, aceite de Kukui, aceite de *Calophyllum Inophyllum*, aceite de *Helichrysum*, aceite de Macadamia, aceite de Inca inchi, aceite de higo chumbo, aceite de argán;
- 10 iv. gelificantes y/o espesantes, tales como gomas naturales como la goma xantana; unos polímeros de síntesis, por ejemplo unas poliácridamidas de tipo carbopol, unos acrilatos reticulados y unos derivados de celulosa;
- v. unos emulsionantes y co-emulsionantes, tales como el araquidil glucósido; el cetearilglucósido; el alcohol behenílico; el alcohol cetearílico; el alcohol cetoestearílico; el alcohol cetílico, el steareth-2; steareth-21; el isoestearato de isoestearilo; el miristato de isopropilo, los ésteres de sorbitán y los polisorbatos;
- 15 vi. emolientes y tensioactivos, tales como el ocitldodecanol; el isononanoato de isononilo; los triglicéridos cáprico/caprílico; el octanoato de cetearilo; el miristato de isopropilo; el isononanoato de cetearilo; el 3-diisoestearato de poliglicerilo; el poliisobuteno hidrogenado; el palmitato cetílico; el fosfato cetílico; aceites vegetales tales como el aceite de macadamia;
- 20 viii. unas siliconas tales como dimeticona, ciclometicona;
- viii. unos humectantes/agentes hidratantes, tales como la glicerina; el glutilenglicol; el propilenglicol;
- 25 ix. unos conservantes tales como el fenoxietanol, el ácido dehidroacético; el ácido benzoico; el sorbato de potasio; el benzoato de sodio; unos parahidroxibenzoatos de metilo o de etilo;
- x. unos agentes de protección contra los rayos ultravioletas, tales como unos filtros solares UV-A y UV-B hidrófilos o lipófilos, seleccionados entre la benzofenona o un derivado de benzofenona tal como la 2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona; un éster de ácido cinámico, y más particularmente el metoxicinamato de octilo y el metoxicinamato de etil-2-hexilo, o también un ciano- β,β -difencilacrilato tal como el octocrileno, el 4-metilbencilideno alcanfor, y unos derivados de dibenzoilmetano tales como el 4-isopropildibenzoilmetano, el t-butil-metoxidibenzoilmetano, y el 4-metoxi-dibnezoilmetano; o tales como unos pigmentos que forman una pantalla UV;
- 30 xi. unos polvos exfoliantes; unos polvos de frutas; o unos polvos matificantes tales como el copolímero de metacrilato de metilo;
- xii. unos agentes neutralizantes;
- 40 xiii. unos solubilizantes;
- xiv- unos colorantes;
- 45 xv. unos perfumes.
- La composición según la invención puede comprender de manera particularmente preferida al menos un emoliente, tales como los citados anteriormente (véase el punto vi anterior). Puede comprender entre el 10 y el 60% en peso de emoliente(s) según el tipo de formulación considerada.
- 50 La composición según la invención puede comprender además uno o varios activos complementarios habituales, adecuados especialmente para una administración tópica externa, en particular unos activos aceptables en el plano dermatológico y cosmetológico.
- Estos activos complementarios apropiados para la formulación son bien conocidos por el experto en la materia, y puede, por ejemplo, ser unos activos antienvjecimiento, unos activos espesantes, unos activos purificantes, unos activos hidratantes, etc.
- 55 Otro objeto de la invención es una utilización de la composición cosmética y/o dermatológica tal como se describe en la presente invención, para luchar contra los signos del envejecimiento cutáneo.
- 60 Otras características y ventajas de la presente invención aparecerán a la luz de los ejemplos siguientes, dándose dichos ejemplos a título ilustrativo y de ninguna manera limitativo.

Ejemplo de formulación de un gel

Según las técnicas clásicas, se prepara un gel a base de una composición según la invención que tiene la composición ponderal siguiente:

5

Tabla 1

	Emulsión agua en aceite
Ácido hialurónico	0,05
Ácido ascórbico	1,0
Oligosacárido	1,0
Emoliente	20
Agua csp	100

El origen de los constituyentes de la emulsión agua en aceite de la tabla 1 es el siguiente:

10

- ácido hialurónico, es un ácido hialurónico de 150 kDa, comercializado por la compañía Contipro, bajo la referencia HySilk;

15

- ácido ascórbico, es vitamina C estabilizada en forma de ácido etil-ascórbico, comercializada por la compañía Grant bajo la referencia Corum 9515;

20

- oligosacárido, es la formulación comercializada por la compañía Sederma, bajo la referencia Subliskin, comprendiendo esta formulación unos oligosacáridos de ácido glucurónico acetilado (número de monosacáridos comprendido entre 12 y 14, y grado de acetilación comprendido entre el 8 y el 10%) en unos liposomas; y

- emoliente, es un emoliente clásico tal como, por ejemplo, uno de los citados en la presente invención.

25

Este gel puede aplicarse fácilmente, especialmente, a nivel del escote, del dorso de las manos, de los antebrazos y/o de la cara anterior de las piernas.

Para tratar la atrofia cutánea senil, este gel puede aplicarse dos veces por día, preferentemente por la mañana y por la tarde, durante al menos 3 semanas, hasta obtener unos resultados satisfactorios.

30

Más generalmente, para tratar y prevenir los signos del envejecimiento cutáneo, el gel descrito anteriormente puede aplicarse al menos una vez por día, preferentemente por la tarde, durante al menos dos meses.

Unos estudios clínicos sobre pacientes que sufren de atrofia cutánea senil en una fase más o menos avanzada (fase 1 a 4) han puesto en evidencia una acción eficaz de la combinación ácido hialurónico y vitamina C, según la presente invención, para tratar la atrofia cutánea senil.

35

Las fases 1 a 4 pueden definirse de la siguiente manera:

- fase 1: esta fase se caracteriza por un fuerte adelgazamiento de la piel con púrpura senil y pseudocicatrices estelares; la evaluación clínica de la viscoelasticidad de la piel es un buen parámetro de medición;

40

- fase 2: además de las lesiones observadas en la fase 1, se observan pequeñas laceraciones cutáneas localizadas, las cuales resultan de una escisión entre la dermis y la epidermis;

45

- fase 3: las laceraciones cutáneas son más numerosas y más grandes, y pueden afectar a toda la superficie de los extremos; existe claramente un retraso en la cicatrización;

- fase 4: la progresión de estas lesiones conduce a la aparición de hematomas cutáneos disecantes, que constituye una urgencia médica y que necesita una hospitalización.

50

Se ha realizado por la solicitante un estudio comparativo entre, por un lado, una composición según la invención (producto A) que comprende ácido hialurónico de un peso molecular comprendido entre 100 y 500 kDa y vitamina C, y, por otro lado, dicha vitamina C sola (producto B).

55

Después de haber realizado biopsias cutáneas en una mujer de 93 años a nivel de un fondo de la arruga (fibroblastos del fondo de las arrugas: FR) y de la piel próxima (fibroblastos "sanos": FS), estas biopsias se cultivaron mediante procedimiento bien conocidos por el experto en la materia.

A partir de estas biopsias cultivadas, se han realizado diferentes ensayos en presencia del producto A y del producto B, a saber:

ES 2 744 173 T3

- ensayo sobre la migración celular durante 15 días;

5 - ensayo sobre la síntesis de colágeno I extrayendo unos sobrenadantes de cultivo después de 0, 4, 21 y 42 días de cultivo, después analizando el colágeno I por el método Elisa;

- ensayo sobre la producción de lactatos extrayendo unos sobrenadantes de cultivo después de 0, 4, 21 y 42 días de cultivo, después analizando los lactatos por espectrofotometría; y

10 - ensayo sobre la peroxidación lipídica.

Los resultados son los siguientes:

15 - sobre la migración celular: el producto A no perturba la migración de los fibroblastos procedentes del fondo de las arrugas con respecto al producto B (producto control);

20 - sobre la síntesis de colágeno: efecto beneficioso a largo plazo (es decir después de al menos 8 días, y preferentemente después de 21 días de cultivo) del producto A sobre la producción de colágeno I de los fibroblastos procedentes del fondo de las arrugas, al contrario que el producto B para el cual la síntesis de colágeno es menor;

- sobre la producción de lactatos: la producción de lactatos en presencia del producto A aumenta, lo que demuestra la actividad metabólica beneficiosa de las células procedentes del fondo de las arrugas;

25 - sobre la peroxidación lipídica: la peroxidación lipídica disminuye en presencia del producto A con respecto al producto B.

En consecuencia, el producto A restaura la actividad de síntesis (colágeno) y metabólica de los fibroblastos y tiene al mismo tiempo un poder antioxidante protector, al contrario que el producto B, que tiene un efecto mucho menos significativo sobre este tipo de actividad, así como un efecto pro-oxidante sustancialmente deletéreo.

30 Estos ensayos han permitido mostrar claramente un efecto beneficioso significativo del producto A sobre los fibroblastos del fondo de las arrugas, y especialmente sobre sus propiedades anti-heliodérmicas y para tratar y prevenir unos signos del envejecimiento cutáneo.

35

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición cosmética formulada para una aplicación tópica que comprende ácido hialurónico o una de sus sales, y ácido ascórbico o uno de sus derivados, seleccionándose dichos derivados entre una sal, un éster, un azúcar, y una de sus mezclas, caracterizada por que:
- el ácido hialurónico, o una de sus sales, tiene un peso molecular de como máximo 1000 kDa, y
 - 10 - la composición comprende además un oligosacárido diferente del ácido hialurónico o una de sus sales, siendo el oligosacárido un oligosacárido de ácido glucurónico.
- 15 2. Composición para su aplicación como medicamento en el tratamiento de la atrofia cutánea senil y/o de la heliodermis, comprendiendo dicha composición:
- ácido hialurónico, o una de sus sales, que tiene un peso molecular de como máximo 1000 kDa,
 - ácido ascórbico o uno de sus derivados, seleccionándose dichos derivados entre una sal, un éster, un azúcar, y una de sus mezclas, y
 - 20 - un oligosacárido diferente del ácido hialurónico o una de sus sales, siendo el oligosacárido un oligosacárido de ácido glucurónico,
- formulándose la composición para una aplicación tópica.
- 25 3. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el ácido hialurónico, o una de sus sales, tiene un peso molecular de al menos 100 kDa, y preferentemente de al menos 200 kDa.
- 30 4. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el ácido hialurónico, o una de sus sales, tiene un peso molecular que va de 200 kDa a 500 kDa.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el ácido ascórbico, o uno de sus derivados, está en forma estabilizada.
- 35 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que el oligosacárido se obtiene a partir de al menos cuatro monosacáridos.
7. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende del 0,01% al 5% en peso de ácido ascórbico o uno de sus derivados, con respecto al peso total de la composición.
- 40 8. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende del 0,01% al 5% en peso de ácido hialurónico o una de sus sales, con respecto al peso total de la composición.
- 45 9. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende del 0,01% al 5% en peso de oligosacárido diferente del ácido hialurónico o una de sus sales, con respecto al peso total de la composición.
- 50 10. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además un péptido como vector de principio activo, en el que se encapsulan:
- el ácido hialurónico o una de sus sales;
 - el ácido ascórbico o uno de sus derivados; y
 - 55 - opcionalmente, el oligosacárido diferente del ácido hialurónico o una de sus sales.
- 60 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además al menos un emoliente.
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que los derivados del ácido ascórbico se seleccionan entre el ascorbato de sodio, el ascorbilfosfato de magnesio o de sodio; unos ésteres acético, propiónico o palmítico; el ácido ascórbico glicosilado; y una de sus mezclas.
- 65 13. Utilización no terapéutica de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 12 para luchar contra la atrofia cutánea senil.

14. Utilización no terapéutica de la composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 12 para luchar contra la heliodermis.