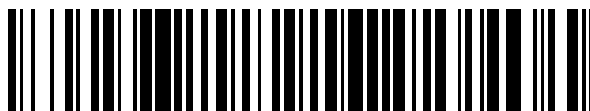


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 145**

51 Int. Cl.:

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 31/737 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 19/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2011** **E 11190532 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013** **EP 2596796**

54 Título: **Complejo obtenido a partir de mezclas de ácido hialurónico o una sal del mismo y sulfato de condroitina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.02.2014

73 Titular/es:
QUIMERA INGENIERÍA BIOMÉDICA, S.L. (100.0%)
C/ Baldiri Reixac 10
08028 Barcelona, ES

72 Inventor/es:
AGUT SÁNCHEZ, JULIÁN;
FERNÁNDEZ NAVARRO, CARLOS;
COS TRULLAS, JOAN y
OCAÑA SAFONT, LAURA

74 Agente/Representante:
SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 444 145 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

Complejo obtenido a partir de mezclas de ácido hialurónico o una sal del mismo y sulfato de condroitina

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a un complejo obtenible mezclando ácido hialurónico o una sal del mismo y sulfato de condroitina o una sal del mismo, y formando una disolución acuosa de dicha mezcla, la cual se somete a un proceso de secado adicional. La invención también se refiere a diversas composiciones y formulaciones que comprenden el complejo de la invención, al procedimiento para obtener el complejo de la invención y a usos del mismo.

Antecedentes de la invención

El ácido hialurónico y el sulfato de condroitina desempeñan un papel importante en el organismo biológico, especialmente como componente principal de la matriz intercelular y soporte mecánico para muchas clases de células, tales como las de la piel, tendones, músculos y cartílago. El ácido hialurónico y el sulfato de condroitina también desempeñan otros papeles importantes en procesos biológicos, tales como la hidratación, lubricación y carga mecánica de los tejidos.

Materiales en gel solubles en agua que comprenden ácido hialurónico o sales del mismo son conocidos y se usan ampliamente en el sector de la atención sanitaria, por ejemplo en oftalmología y en el tratamiento de osteoartritis, así como en la industria farmacéutica y cosmética.

Asimismo, también son conocidas composiciones de sulfato de condroitina/hialuronato como agentes viscosos o viscoelásticos para su uso en cirugía oftalmológica. Debido a sus características físicas particulares, determinados agentes viscoelásticos se adecuan mejor a ciertos aspectos particulares de la intervención quirúrgica. Por ejemplo, en la cirugía de cataratas, se usa comúnmente la combinación de sulfato de condroitina e hialuronato de sodio de peso molecular relativamente bajo. Sin embargo, los agentes de alto peso molecular tienden a ser sumamente cohesivos y, en general, las disoluciones muy viscosas que contienen agentes de pesos moleculares relativamente altos, incluyendo hialuronato de sodio de alto peso molecular, son más eficaces en el mantenimiento del espacio intraocular que disoluciones menos viscosas que contienen agentes de peso molecular relativamente menor.

Viscoat (Alcon Laboratories, Inc.) es una disolución viscoelástica que contiene aproximadamente un 3% de hialuronato de sodio y un 4% de sulfato de condroitina en un tampón fisiológico con una viscosidad de 40.000 ± 20.000 cps (a una velocidad de cizalla de 2 s^{-1} y 25°C), en la que el hialuronato de sodio usado tiene un peso molecular de 500.000 Dalton.

El documento US 2011/0015151 da a conocer composiciones viscoelásticas acuosas para su uso en intervenciones quirúrgicas oftalmológicas, que comprenden una combinación de ácido hialurónico y sulfato de condroitina, en las que el ácido hialurónico tiene un peso molecular de 1.500.000 a 1.900.000 Dalton y está presente a una concentración del 1,7% p/v. El sulfato de condroitina o sal del mismo oftálmicamente aceptable usado tiene un peso molecular de 20.000 a 100.000 Dalton y está presente a una concentración del 4% p/v.

También se han usado composiciones viscoelásticas en otro tipo de intervenciones quirúrgicas. El documento US 6.632.423 describe un agente viscoelástico caracterizado por una viscosidad de al menos 30 Pa·s, que comprende hialuronato de sodio y sulfato de condroitina, que se usa como material de relleno en la cirugía del oído medio. El hialuronato de sodio tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 2,2 millones de Dalton y está presente a una concentración de aproximadamente el 1,6% en peso. El sulfato de condroitina usado tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 50.000 Dalton y está presente a una concentración aproximada del 4% en peso.

Mezclas menos viscosas de sulfato de condroitina/hialuronato son adecuadas también para otros usos, tales como el tratamiento de la osteoartritis, en las que el peso molecular de hialuronato de sodio es habitualmente inferior a 1.000.000 Dalton. El tratamiento de la osteoartritis convencional implica la aplicación intraarticular de hialuronato o mezclas de sulfato de condroitina/hialuronato. Sin embargo, el efecto de este tratamiento con hialuronato convencional es habitualmente temporal debido a que el hialuronato permanece dentro de la cámara articular durante un tiempo corto antes de que se absorba y/o se metabolice.

El documento WO 03/041724 revela la aplicación intraarticular de una mezcla de hialuronato de sodio 30 mg/ml y sulfato sódico de condroitina 40 mg/ml para el tratamiento de lesiones osteocondrales del inductor de condrogénesis de la rodilla, y así regenerar el cartílago destruido por la osteoartritis. En este documento el hialuronato de sodio tiene un peso molecular de 500.000 a 1.000.000 Dalton, y la composición dada tiene una viscosidad de 20.000 a 60.000 mPa·s (cps).

El documento WO 2009/138843 da a conocer una composición oral de glicosaminoglicano que comprende (a) entre 80 mg y 200 mg de ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y con un peso molecular

promedio no inferior a 10.000 Dalton; y (b) entre 150 mg y 500 mg de sulfato de condroitina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un peso molecular promedio de desde 5.000 hasta 50.000 Dalton; en una mezcla con un portador farmacéutico.

5 Además, el documento EP0136782 da a conocer una composición acuosa que contiene sulfato de condroitina e hialuronato de sodio para su uso como material terapéutico activo. La disolución de sulfato de condroitina/hialuronato de sodio se prepara en un tampón que contiene 5,3 g de sulfato de condroitina y 4,2 g de hialuronato de sodio en 100 ml de agua, y tiene una viscosidad a 25°C de 71.500 mPa·s.

10 De manera interesante, cuando sulfato de condroitina se añade a hialuronato de sodio en disolución acuosa la viscosidad de la mezcla aumenta drásticamente (Nishimura *et al.*, *Biochimica et Biophysica Acta* 1380, 1-9 (1998)). Este aumento en la viscosidad parece deberse principalmente al aumento en el peso molecular más que al aumento de la concentración de soluto.

15 El sulfato de condroitina tiene propiedades biológicas interesantes para el tratamiento de articulaciones y huesos. La administración de sulfato de condroitina exógeno puede potenciar la producción de componentes de la MEC recién sintetizados, de ácido hialurónico endógeno y de proteoglicanos (J. Y. Reginster *et al.*, *Drugs aging* 24(7), 573-580, (2007)). También podría suprimir la producción y actividad de mediadores proinflamatorios y proteasas, y existen pruebas que muestran que el sulfato de condroitina impide la degradación de cartílago y puede promover su regeneración (J. Y. Reginster *et al.*, *Mini Rev. Med.* 7(10), 1051-1061 (2007) y Wildi *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* 70(6), 982-989 (2011)).

25 El líquido sinovial se compone principalmente de hialuronato de sodio de alto peso molecular, siendo la concentración de hialuronato de sodio en el líquido de una articulación sinovial humana normal de aproximadamente 3 mg/ml. En pacientes con osteoartritis, la concentración y el peso molecular del hialuronato de sodio en el líquido sinovial disminuyen, dando como resultado una reducción de la capacidad de los fluidos para proteger el cartílago. Adicionalmente, las formulaciones de ácido hialurónico de alto peso molecular estimulan la síntesis de ácido hialurónico en mayor medida que las formulaciones de menor peso molecular (MM. Smith *et al.*, *Rheumatol. Int.* 7(3), 113-22 (1987)), reducen la producción y actividad de mediadores proinflamatorios y metaloproteinasas de la matriz y mantienen las articulaciones en buen estado (H. Matsuno, *et al.*, *Inflamm. Res.* 48, 154-159 (1999), M. Goto *et al.*, *Clin. Exp. Rheumatol* 19, 377-383 (2001) y L. Morelans *et al.*, *Arthritis Res. Ther.* 5, 54-67 (2003)).

35 Por tanto, es de esperar que mezclas o formulaciones más concentradas que comprendan hialuronatos de sodio de altos pesos moleculares sean más eficaces pero también sumamente viscosas y, por consiguiente, inadecuadas para algunas vías de administración o aplicaciones tales como la inyección intraarticular. Por ejemplo, las formulaciones actuales para el tratamiento de osteoartritis se administran generalmente de 2 a 6 dosis a lo largo de 1 a 3 meses y a intervalos de 7-20 días con el fin de alcanzar un efecto terapéutico aceptable. El principal efecto adverso conocido de este tratamiento es dolor en el sitio de la inyección, provocado principalmente por la alta viscosidad de las formulaciones inyectadas. Este problema limita inevitablemente el peso molecular del ácido hialurónico usado y/o la cantidad de ácido hialurónico y sulfato de condroitina que va a inyectarse.

40 En vista de lo anterior, existe todavía la necesidad de desarrollar nuevas composiciones farmacéuticas que comprendan ácido hialurónico y sulfato de condroitina, y que presenten una menor viscosidad a la vez que se mantienen sus efectos terapéuticos conocidos, permitiendo por tanto una mejora en el tratamiento de los pacientes.

45 **Explicación de la invención**

Tras una minuciosa investigación, los inventores han encontrado sorprendentemente que los problemas mencionados anteriormente pueden resolverse usando el complejo según los aspectos y las realizaciones de la presente invención y caracterizado a continuación en el presente documento en los ejemplos y las reivindicaciones adjuntos.

50 La presente invención se refiere a un complejo obtenible mezclando ácido hialurónico o una sal del mismo, y sulfato de condroitina o una sal del mismo, esta mezcla se disuelve en primer lugar en un disolvente acuoso formando una disolución, que se somete adicionalmente a una atomización según la reivindicación 1.

55 El complejo reivindicado resuelve el problema técnico mencionado anteriormente proporcionando nuevas composiciones que contienen hialuronatos de alto peso molecular o con mayores concentraciones de sulfato de condroitina e hialuronato de sodio, permitiendo por tanto nuevas aplicaciones y tratamientos eficaces con una menor incidencia de efectos adversos.

60 En efecto, el complejo de la presente invención proporciona, por un lado, composiciones más concentradas de sulfato de condroitina e hialuronato de sodio pero con un aumento limitado en la viscosidad resultante, incluso cuando se usan hialuronatos de alto peso molecular.

65 Por otro lado, se formularon composiciones que comprendían el complejo de la presente invención a las

concentraciones típicas de los productos comerciales disponibles en el mercado pero que mostraron una viscosidad considerablemente menor que éstas.

Sin querer limitarse a ninguna teoría, se cree que el procedimiento descrito en el presente documento forma un complejo en el que el ácido hialurónico, o una sal del mismo, se une a sulfato de condroitina o una sal del mismo sin cambiar significativamente el carácter químico ni del ácido hialurónico, o una sal del mismo, ni del sulfato de condroitina o una sal del mismo. El proceso de atomización según la presente invención hace que la mezcla se asocie y forme un complejo con un cambio conformacional significativo.

Por tanto, tal como se usa en el presente documento el complejo de la presente invención se refiere al producto secado resultante formado tras atomizar una disolución acuosa que contiene una mezcla de ácido hialurónico o una sal del mismo, y sulfato de condroitina o una sal del mismo. Además, el complejo obtenido mediante el procedimiento descrito en el presente documento es estructuralmente diferente de una mezcla sencilla de ácido hialurónico o una sal del mismo, y sulfato de condroitina o una sal del mismo y por tanto no puede considerarse como una mezcla sencilla de ambos compuestos. Sin embargo, dicho procedimiento no cambia el carácter químico ni del hialuronato de sodio ni del sulfato de condroitina, tal como muestra el análisis mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC). En efecto, mientras que una mezcla preparada simplemente mezclando ácido hialurónico o una sal del mismo con sulfato de condroitina o una sal del mismo puede separarse, este no es el caso del complejo descrito en la presente invención en el que el sulfato de condroitina o una sal del mismo y el ácido hialurónico o una sal del mismo están unidos intrínsecamente.

El complejo según la invención puede caracterizarse y diferenciarse de una simple mezcla física usando herramientas analíticas convencionales que analizan las diferencias en las propiedades fisicoquímicas o mediante métodos conocidos en la técnica *per se*, tal como espectros infrarrojos por transformada de Fourier (FT-IR) y microscopía de fuerza atómica. Dicho complejo presenta propiedades fisicoquímicas completamente diferentes en comparación con el ácido hialurónico individual o una sal del mismo, o con el sulfato de condroitina o con unas mezclas de los mismos.

De manera sorprendente, los inventores han encontrado que el complejo obtenido mediante el procedimiento descrito anteriormente, presenta propiedades fisicoquímicas mejoradas tales como una viscosidad reducida y una estabilidad y solubilidad incrementadas cuando se disuelve o se dispersa en agua, que difieren notablemente de las propiedades una disolución que contiene mezclas preparadas simplemente mezclando ambos compuestos. Este resultado es completamente inesperado porque, tal como se ha explicado previamente, se sabe que la simple adición de sulfato de condroitina a hialuronato de sodio en disolución acuosa aumenta drásticamente la viscosidad de la mezcla. Sin embargo, los inventores han probado que el complejo de la presente invención presenta una viscosidad en disolución mejorada con respecto a la viscosidad de una mezcla sencilla que comprende ácido hialurónico y sulfato de condroitina de la misma concentración.

Por consiguiente, en su aspecto más amplio, la presente invención se refiere a un complejo obtenible mediante:

- a) mezclar ácido hialurónico o una sal del mismo con sulfato de condroitina o una sal del mismo,
- b) formar una disolución acuosa de dicha mezcla, y
- c) atomizar la disolución acuosa resultante,

en el que el ácido hialurónico o una sal del mismo tiene un peso molecular promedio superior a 1.000.000 Dalton, y el sulfato de condroitina o una sal del mismo tiene un peso molecular promedio de desde 5.000 hasta 50.000 Dalton.

En una realización preferida, la invención proporciona un complejo obtenible mediante el procedimiento descrito y definido anteriormente en el presente documento, en el que el ácido hialurónico o una sal del mismo tiene un peso molecular promedio superior a 1.200.000 Dalton.

En otra realización preferida, la invención proporciona un complejo que puede obtenerse mediante el procedimiento descrito y definido anteriormente en el presente documento, en el que la relación en peso de ácido hialurónico o una sal del mismo, a sulfato de condroitina o una sal del mismo está dentro del intervalo comprendido desde 1:1 hasta 10:1 o desde 1:1 hasta 1:10. Preferiblemente, la relación en peso de ácido hialurónico o una sal del mismo, a sulfato de condroitina o una sal del mismo es de 1:1. Más preferiblemente, la relación en peso de ácido hialurónico o una sal del mismo, a sulfato de condroitina o una sal del mismo es de 1:10.

La presente invención proporciona además disoluciones, dispersiones o suspensiones estables que comprenden el complejo obtenible mediante el procedimiento descrito y definido anteriormente en el presente documento.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el complejo obtenible mediante el procedimiento descrito y definido anteriormente en el presente documento para ser administrada por una vía seleccionada del grupo que consiste en administración parenteral, administración oral y administración tópica.

En una realización preferida, la composición farmacéutica que comprende el complejo de la presente invención puede administrarse por vía parenteral en forma de una disolución o suspensión, o en forma liofilizada que puede convertirse en una disolución o suspensión antes de su uso. En tales formulaciones, pueden usarse diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables tales como agua estéril y un tampón de solución salina fisiológica. Pueden incluirse también todos de disolventes convencionales, tampones de pH, estabilizadores, agentes antibacterianos, tensioactivos y antioxidantes. Por ejemplo, componentes útiles incluyen cloruro de sodio, tampones acetato, citrato o fosfato, glicerina, dextrosa, aceites fijos, metilparabenos, polietilenglicol, propilenglicol, bisulfato de sodio, alcohol bencílico, ácido ascórbico y similares. Las formulaciones parenterales pueden almacenarse en cualquier recipiente convencional tal como viales, ampollas y jeringas precargadas.

En otra realización preferida de la invención, la composición farmacéutica que comprende el complejo reivindicado puede administrarse por vía parenteral, en la que la concentración del complejo es igual o superior a 20 mg/ml. Preferiblemente, la composición farmacéutica que comprende el complejo se formula en forma de una disolución acuosa o dispersión para la administración intraarticular a una concentración superior a 20 mg/ml.

Por tanto, en una realización, la composición farmacéutica que comprende el complejo de la presente invención puede adaptarse especialmente para uso intraarticular en forma de disoluciones o suspensiones estériles. Además de los agentes activos mencionados anteriormente, un experto en la técnica puede apreciar que las composiciones farmacéuticas que comprenden el complejo de la invención adaptadas para uso intraarticular también pueden comprender conservantes, portadores farmacéuticamente activos, excipientes, estabilizadores, tampones, inhibidores del crecimiento antimicrobianos y similares, y tales usos quedan contemplados en la invención. En particular, la composición farmacéutica se adapta o se formula para inyección intraarticular, aplicación intraarticular o uso sistémico. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica es adecuada para inyección intraarticular. En otra realización preferida, la composición farmacéutica para inyección intraarticular comprende un ácido hialurónico de alto peso molecular o una sal del mismo.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un artículo higiénico, médico o quirúrgico que comprende la composición farmacéutica descrita anteriormente en el presente documento. Preferiblemente, dicho artículo es una jeringa precargada para aplicación intraarticular que comprende la composición farmacéutica tal como se ha definido anteriormente. En otra realización preferida, la composición farmacéutica usada en la jeringa precargada para aplicación intraarticular comprende un ácido hialurónico de alto peso molecular o una sal del mismo.

En otro aspecto, la invención se refiere a una matriz artificial para su implantación intraarticular que comprende la composición farmacéutica descrita anteriormente en el presente documento. En una realización preferida, la composición farmacéutica usada en la matriz artificial para implantación intraarticular comprende un ácido hialurónico de alto peso molecular o una sal del mismo.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica que comprende el complejo obtenible mediante el procedimiento descrito y definido anteriormente en el presente documento se formula o se adapta para irrigación intraarticular. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica se formula en forma de una disolución acuosa útil como líquido de lavado intraarticular. En otra realización preferida, la composición farmacéutica que comprende el complejo reivindicado para irrigación intraarticular comprende un ácido hialurónico de alto peso molecular o una sal del mismo.

Por consiguiente, en otra realización preferida, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el complejo obtenible mediante el procedimiento descrito y definido anteriormente en el presente documento, para restaurar la lubricación biológica y la elasticidad del líquido sinovial. Preferiblemente, la composición farmacéutica para restaurar la lubricación biológica y la elasticidad del líquido sinovial comprende un ácido hialurónico de alto peso molecular o una sal del mismo.

En una realización preferida, la composición farmacéutica que comprende el complejo de la presente invención puede administrarse por vía oral. Para la administración oral, dicho compuesto secado puede incorporarse en una formulación que podría incluir portadores aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, gelatina, celulosa, goma tragacanto), excipientes (por ejemplo, almidón, lactosa), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de silicio), agentes disgregantes (por ejemplo, alginato, Primogel y almidón de maíz), y agentes edulcorantes o aromatizantes (por ejemplo, glucosa, sacarosa, sacarina, salicilato de metilo y menta piperita). La formulación puede administrarse por vía oral en forma de cápsulas de gelatina o comprimidos. Pueden prepararse cápsulas y comprimidos mediante cualquier técnica convencional. Las cápsulas y los comprimidos también pueden recubrirse con diversos recubrimientos conocidos en la técnica que modifican los aromas, sabores, colores y las conformaciones de las cápsulas y los comprimidos. Además, también pueden incluirse en las cápsulas portadores líquidos tales como aceites grasos. Las formulaciones orales también pueden estar en forma de suspensión, jarabe, chicle, oblea, elixir y similares. Si se desea, también pueden incluirse agentes convencionales para modificar los aromas, sabores, colores y formas de conformaciones especiales. Además, para una administración apropiada mediante un tubo de alimentación enteral en pacientes que no pueden tragar, los compuestos activos pueden disolverse en un vehículo de aceite vegetal lipófilo tal como el aceite de oliva, aceite de maíz o aceite de cártamo.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica que comprende el complejo de la presente invención puede administrarse de forma tópica. Las vías de administración tópica incluyen aplicaciones transdérmicas, nasales, bucales, mucosas, rectales o vaginales. Para administración tópica, dicha composición farmacéutica puede formularse en lociones, cremas, pomadas, geles, polvos, pastas, pulverizaciones, suspensiones, gotas y aerosoles.

Por tanto, pueden incluirse uno o más agentes espesantes, humectantes y agentes estabilizantes en las formulaciones. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol, sorbitol, goma xantana, vaselina, cera de abejas o aceite mineral, lanolina, escualeno y similares. Una forma de administración tópica especial es la administración mediante un parche transdérmico. Se dan a conocer métodos para preparar parches transdérmicos, por ejemplo, en Brown *et al.*, *Ann. Rev. Med.* 39, 221-229 (1988) que se incorporan al presente documento por referencia.

La implantación subcutánea para la liberación sostenida de los compuestos activos también puede ser una vía de administración adecuada. Esto conlleva intervenciones quirúrgicas para implantar un compuesto activo en cualquier formulación adecuada en un espacio subcutáneo, por ejemplo, bajo la pared abdominal anterior. Véase, por ejemplo, Wilson *et al.*, *J. Clin. Psych.* 45, 242-247 (1984). Pueden usarse hidrogeles como portador para la liberación sostenida de los compuestos activos. Los hidrogeles se conocen generalmente en la técnica. Normalmente se preparan mediante reticulación de polímeros biocompatibles de alto peso molecular para dar una red, que se hincha en agua para formar un material de tipo gel. Preferiblemente, los hidrogeles son biodegradables o bioabsorbibles. Para los fines de esta invención, pueden ser útiles los hidrogeles compuestos por polietilenglicoles, colágeno o poli(ácido glicólico-co-ácido L-láctico). Véase, por ejemplo, Phillips *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.* 73, 1718-1720 (1984).

Por consiguiente, la composición farmacéutica que comprende el complejo de la presente invención puede administrarse a un sujeto por cualquier vía de administración conveniente, ya sea de manera sistémica/periférica o en el sitio de la acción deseada, incluyendo pero sin limitarse a una o más de: oral (por ejemplo como comprimido, cápsula o como disolución ingerible), tópica (por ejemplo, transdérmica, intranasal, ocular, bucal y sublingual) y parenteral (por ejemplo, usando técnicas de inyección o técnicas de infusión, e incluyendo, por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea o intraesternal mediante, por ejemplo, implante de un depósito, por ejemplo, por vía subcutánea o por vía intramuscular).

En una realización preferida de la invención, la cantidad de complejo en una composición farmacéutica para administración oral es igual o superior a 220 mg.

En otra realización preferida de la invención, la concentración del complejo en una composición farmacéutica para administración tópica es igual o superior a 70 mg/ml. Preferiblemente, la composición farmacéutica para administración tópica comprende el complejo en una concentración superior a 100 mg/ml.

Adicionalmente, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el complejo de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento y/o la reparación de lesiones o enfermedad de las articulaciones, los tendones y el tejido conjuntivo. Ejemplos de tales lesiones o enfermedades de articulaciones, tendones o tejido conjuntivo incluyen sin limitación, daño de las articulaciones, tendones lesionados, artritis, lesiones osteocondrales, osteoartritis, tendinitis, tenosinovitis, bursitis y lesiones de los ligamentos.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el complejo de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, para reducir el dolor y las molestias asociados con lesiones o enfermedades de articulaciones, tendones y tejido conjuntivo.

Adicionalmente, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el complejo de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de lesiones o enfermedades cutáneas. Ejemplos de tales lesiones o enfermedades cutáneas incluyen sin limitación, cicatrización de heridas, úlceras, quemaduras y piel seca.

En otra realización preferida, la composición farmacéutica que comprende el complejo de la presente invención se formula o se adapta para uso oftalmológico. Preferiblemente, dicha composición farmacéutica se adapta o se formula para administración ocular tópica en el campo de la oftalmología (por ejemplo, colirios, insertos oculares, lubricantes oculares, gel lagrimal, toallitas para los párpados, toallitas estériles limpiadoras para los ojos, toallitas limpiadoras oftálmicas para los ojos y pomadas oculares).

Tal como se describe anteriormente, se sabe que las mezclas de ácido hialurónico o una sal del mismo, y sulfato de condroitina, tienen utilidad en terapia oftalmológica y de articulaciones. Los expertos en la técnica apreciarán, sin embargo, que tales mezclas tienen otras utilidades más allá de estos usos. Por consiguiente, la composición farmacéutica que comprende el complejo de la invención puede formularse o adaptarse para otros usos incluyendo pero sin limitarse a administración de fármacos, (por ejemplo, la administración de antifibróticos, antibióticos, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, anestésicos, analgésicos y otros medicamentos o terapias génicas para tejidos enfermos o con traumatismo que lo necesitan) y cosméticos (por ejemplo, la composición farmacéutica

puede formularse o adaptarse para inyección para reducir las arrugas o tratar varices).

Según otro aspecto, la invención proporciona además una composición que comprende el complejo según se ha definido anteriormente en el presente documento para uso cosmético.

De manera similar, la composición farmacéutica que comprende el complejo de la presente invención puede usarse junto con otras terapias, compuestos o formulaciones conocidas. Por ejemplo, dicha composición farmacéutica puede administrarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de antiinflamatorios, antirreumáticos, esteroides y factores de estimulación condrogénica, o bien por separado o bien en una única formulación.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación del complejo de la invención.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para obtener un complejo, que comprende las etapas de:

- a) mezclar ácido hialurónico o una sal del mismo con sulfato de condroitina o una sal del mismo,
- b) formar una disolución acuosa de dicha mezcla, y
- c) atomizar la disolución acuosa resultante,

en el que el ácido hialurónico o una sal del mismo tiene un peso molecular superior a 1.000.000 Dalton, y el sulfato de condroitina o una sal del mismo tiene un peso molecular promedio de desde 5.000 hasta 50.000 Dalton.

Se considera que las realizaciones descritas anteriormente son ilustrativas en todos los aspectos y no restrictivas, estando indicado el alcance de la invención por las reivindicaciones adjuntas más que por la descripción anterior.

Breve descripción de las figuras

Con el fin de ilustrar mejor las ventajas y propiedades de los complejos objeto de la invención, se adjuntan varias gráficas e imágenes como ejemplos no limitativos:

La figura 1 muestra el espectro infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina.

La figura 2 muestra el espectro FT-IR de una mezcla 1:1 de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina y de un complejo según la invención.

La figura 3 muestra imágenes de microscopía de fuerza atómica de una mezcla 1:1 de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina y de un complejo.

La figura 4 muestra la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) de una mezcla 1:1 de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina y de un complejo de acuerdo con la invención.

Explicación detallada de la invención

Los términos “hialuronano”, “hialuronato” o “ácido hialurónico” tal como se usan en el presente documento, se refieren a un polisacárido ácido con diferentes pesos moleculares constituido por residuos de ácidos D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina, que se producen de manera natural en las superficies celulares, en las sustancias extracelulares básicas del tejido conjuntivo de vertebrados, en el líquido sinovial de las articulaciones, en el líquido endobulbar del ojo, en el tejido del cordón umbilical humano y en las crestas de los gallos. Un experto en la técnica puede apreciar que el ácido hialurónico puede seleccionarse de entre cualquiera de las diferentes fuentes disponibles comercialmente.

Los términos “ácido hialurónico de alto peso molecular”, “hialuronano de alto peso molecular” o “hialuronato de alto peso molecular”, se refieren a “hialuronano”, “hialuronato” o “ácido hialurónico” según se ha definido anteriormente en el presente documento, que tienen un peso molecular no inferior a aproximadamente 1.000.000 Dalton ($M_w \geq 10^6$ Da o 1 MDa).

Se entiende que todos los números en el presente documento que expresan “peso molecular” del ácido hialurónico o una sal del mismo, y sulfato de condroitina o una sal del mismo, indican el peso molecular promedio (M_w) en Dalton.

Las sales de ácido hialurónico incluyen, sin limitación, hialuronato de sodio, hialuronato de potasio, hialuronato de magnesio, hialuronato de calcio y combinaciones de los mismos.

El término “sulfato de condroitina” se refiere a un glicosaminoglicano constituido por secuencias alternas de disacáridos con diferentes residuos sulfatados de ácido D-glucurónico y de N-acetil-D-galactosamina. Dependiendo de la naturaleza del disacárido, se conocen sulfatos de condroitina con diferentes estructuras principales de hidrato

de carbono, concretamente 4-sulfato de condroitina, 6-sulfato de condroitina y mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de otras formas existentes de sulfato de condroitina conocidas en el estado de la técnica. El sulfato de condroitina preferido es rico en disacáridos de 4-sulfato de condroitina.

- 5 Las sales de sulfato de condroitina incluyen, sin limitación, sulfato sódico de condroitina, sulfato potásico de condroitina, sulfato magnésico de condroitina, sulfato cálcico de condroitina, sulfato lítico de condroitina y combinaciones de los mismos.

10 El término "complejo" tal como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura que consiste en una molécula conectada débilmente a átomo(s) o molécula(s) circundante(s), en el que la(s) molécula(s) o el/los átomo(s) se interconectan entre sí de manera no covalente mediante cualquier fuerza conectiva. El término engloba cualquier entidad molecular formada por la asociación flexible que implica ácido hialurónico o una sal del mismo, y sulfato de condroitina o una sal del mismo; de ese modo dicha estructura presenta al menos una propiedad fisicoquímica diferente a los componentes individuales o mezclas de los mismos.

15 El término "formación de una disolución" o "disolución" significa obtener una disolución de una sustancia (por ejemplo, el complejo de la presente invención) en un disolvente de cualquier manera. Engloba disoluciones parciales.

20 Tal como se explica anteriormente, el complejo de la presente invención es estructuralmente diferente a una mezcla sencilla de hialuronato de sodio (HA) y sulfato de condroitina (CS) y, por tanto, no es una mezcla sencilla de ambos compuestos. El complejo de la presente invención puede identificarse y diferenciarse de una mezcla sencilla de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina mediante espectroscopía FT-IR. Se han llevado a cabo experimentos de espectroscopía FT-IR usando un instrumento FTLA 2000 de ABB acoplado a un microscopio Spectratech. Las muestras se analizaron con un divisor de KBr, fuente Glowbar y detector MCT. El intervalo espectral era de 4000-720 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} . Las muestras control de HA y CS, una mezcla de HA:CS y el complejo atomizado se trituraron y se comprimieron en una celda de diamante para su análisis.

30 El espectro FT-IR de sulfato de condroitina (figura 1) presenta una banda distintiva a 1240 cm^{-1} , correspondiente al grupo C-O-SO³⁻. Esta banda intensa a 1240 cm^{-1} también puede observarse en el espectro FT-IR de una mezcla 1:1 de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina (figura 2). Sin embargo, el espectro del complejo 1:1 obtenido mediante atomización tal como se describe en el ejemplo 1 a continuación no presenta una banda tan intensa característica del grupo C-O-SO³⁻ presente en la condroitina, dicha banda significativamente menor en el complejo obtenido mediante atomización, indicando un cambio en la conformación de los componentes.

35 Además, se realizaron análisis de potencial z para caracterizar la carga superficial del complejo de la presente invención. Los resultados muestran que el potencial z de una mezcla sencilla 1:1 de HA:CS es significativamente diferente al obtenido con el complejo, lo cual confirma que son entidades estructuralmente diferentes con diferente carga superficial (tabla 1).

40 Se pesaron las muestras y se suspendieron en alcohol isopropílico hasta una concentración final de 20 mg/ml. Los experimentos se realizaron en un instrumento Nano-Z zetasizer (Malvern Instruments), a 25°C usando una celda zeta desechable transparente. El potencial Z de muestras suspendidas se analizó para simular una medición en estado sólido.

45

Tabla 1:

	Potencial Z, mV
Mezcla (1:1) de HA:CS	-1
Complejo	-13,8

50 Otra propiedad relacionada con la carga superficial y la movilidad iónica de polielectrolitos es la conductividad. La conductividad en disolución se obtuvo disolviendo las muestras en agua a una concentración final de 10 mg/ml. La conductividad del complejo en disolución es significativamente menor que la conductividad de una mezcla sencilla, indicando un cambio en la conformación debido a diferencias en la conductividad eléctrica y la movilidad iónica (tabla 2).

55

Tabla 2:

	Conductividad, mS/m
Mezcla (1:1) de HA:CS	1,45
Complejo	1,01

Además, se realizó una determinación cuantitativa mediante HPLC de una mezcla 1:1 de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina y de un complejo 1:1 obtenido mediante atomización. Las muestras se reconstituyeron en agua Milli-Q a una concentración final de 1 mg/ml. Se inyectaron 30 µl de muestra en un instrumento Agilent 1200 HPLC, equipado con un detector DAD usando una columna de cromatografía de exclusión molecular Ultrahydrogel 2000 (12 µm de tamaño de poro, 77,8x300 mm, Waters) mantenida a 45°C. Las muestras se eluyeron usando una fase móvil de tampón fosfato 50 mM, pH 5,5 a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min. Se fijó el detector a 200 nm. La figura 4 muestra los cromatogramas antes y después de la atomización. Ambas muestras presentan dos picos correspondientes a HA y CS con tiempos de retención de 8,57 y 12,8 min., respectivamente. Después de la atomización, no se observan cambios significativos en el peso molecular y los tiempos de retención, indicando que ambos compuestos mantienen sus características químicas individuales en comparación con HA y CS solos.

Además, se analizó el complejo bajo microscopía de fuerza atómica. Las imágenes de AFM se adquirieron en un microscopio AFM Dimension 3100 con Nanoscope IV, un controlador electrónico en modo de contacto intermitente (*tapping*), usando una punta Vistaprobe AFM con una constante elástica de 40 nN/nm. El complejo 1:1 HA:CS obtenido según la invención y una mezcla 1:1 de hialuronato de sodio/sulfato de condroitina se disolvieron en agua a 20 mg/ml, se incubaron durante la noche (4°C) y entonces se diluyeron hasta una concentración final de 20 µg/ml. Luego, se depositaron 20 µl sobre grafito pirrolítico de alto ordenamiento (HOPG, *highly ordered pyrolytic graphite*) recién escindido durante 60-180 segundos, se enjuagaron con agua Milli-Q y se secaron suavemente bajo una corriente de nitrógeno. La figura 3 (B) muestra que el complejo tiene una intrincada red sumamente densa de cadenas poliméricas interaccionadas, en comparación con la mezcla sencilla de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina (figura 3 (A)) que presenta una estructura no ordenada con cadenas poliméricas que no interaccionan. Esto indica que el complejo de la presente invención tiene una conformación molecular diferente a la mezcla sencilla de sulfato de condroitina o una sal del mismo y ácido hialurónico o una sal del mismo.

Los resultados anteriores demuestran que el proceso de atomización afecta a la conformación de las moléculas, obteniéndose un complejo con diferentes propiedades fisicoquímicas que una mezcla sencilla de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina.

Además, los inventores han encontrado que dicho complejo obtenido mediante el procedimiento descrito y definido anteriormente en el presente documento tiene inesperadamente propiedades fisicoquímicas mejoradas con respecto a una mezcla sencilla. Por ejemplo, las mediciones de viscosidad mediante técnicas reológicas muestran que el proceso de atomización provoca una disminución en la viscosidad del complejo obtenido, lo que indica un cambio de conformación en la ultraestructura del complejo.

Se prepararon disoluciones acuosas de mezclas de HA:CS (control) y de distintos complejos atomizados a diferentes relación en peso de hialuronato de sodio a sulfato de condroitina para la caracterización reológica. Se determinó su perfil reológico usando un reómetro HAAKE RheoStress RS300 en modo controlado por tensión. Se usó un cono de 1° y una placa de 35 mm de diámetro.

Los controles y los complejos 1:1 y 1:10 se reconstituyeron en agua Milli-Q. Las concentraciones de las muestras se resumen en la tabla 3.

Tabla 3:

Muestra	Composición	Concentración
1	HA de control	10 mg/ml
2	HA atomizado	10 mg/ml
3	Mezcla de HA:CS (1:1) de control	20 mg/ml
4	Complejo (1:1)	20 mg/ml
5	Mezcla de HA:CS (1:10) de control	110 mg/ml
6	Complejo (1:10)	110 mg/ml

Basándose en un esfuerzo de cizalla aplicado, se midió la viscosidad de las muestras a 25°C. Todas las muestras se ajustaron en un modelo de Cross, que permitió comparar los resultados obtenidos.

Los perfiles de viscosidad para cada composición se muestran en la tabla 4.

Tabla 4: Viscosidades aparentes obtenidas para muestras a diferentes velocidades de cizalla

Muestra	Viscosidad (mPa·s)/ pérdida de viscosidad* (%)			
	$\gamma = 1$	$\gamma = 10$	$\gamma = 100$	$\gamma = 200$
1	4884,3	2307,0	578,0	375,0
2	3378,5/ (30,8)	1924,5/ (16,5)	522,0/ (9,6)	326,5/ (12,9)
3	3934,7	2004,3	550,0	359,0
4	3061,0/ (22,2)	1751,0/ (12,6)	527,0/ (4,1)	341,0/ (5,0)
5	5569,5	2438,0	633,5	400,5
6	4824,0/ (13,3)	2390,5/ (1,9)	736,0	488,5
γ = velocidad de cizalla, s^{-1} *Diferencia en viscosidad de una muestra con respecto a su control				

5 Los datos de reometría muestran que a una velocidad de cizalla de $1 s^{-1}$, la viscosidad aparente de los productos atomizados (HA atomizado, complejo (1:1) y complejo (1:10)) muestran una disminución significativa en la viscosidad (el 30,8%, el 22,2% y el 13,3%, respectivamente) en comparación con sus controles no atomizados correspondientes (mezclas sencillas).

10 En efecto, un complejo 1:1 atomizado en disolución tiene una reducción del 22,2 % en la viscosidad con respecto a una disolución acuosa de una mezcla sencilla de HA:CS de la misma concentración y relación en peso. Esta reducción en la viscosidad, permite formulaciones basadas en un complejo 1:1 con un aumento de la concentración de hasta el 25% de ambos compuestos en disolución con respecto a formulaciones convencionales que comprenden mezclas sencillas de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina.

15 Esto resulta de considerable interés debido a que permite un aumento de la concentración o el peso molecular de ambos compuestos en una formulación a la vez que se mantienen las propiedades reológicas óptimas para algunas aplicaciones tales como inyección intraarticular.

20 Además, el complejo reivindicado obtenible mediante el procedimiento descrito en la presente invención, presenta una viscosidad en disolución acuosa (por ejemplo, solubilización del producto obtenido en la etapa c) menor que la viscosidad de una disolución acuosa que contiene una mezcla sencilla de ácido hialurónico o una sal del mismo, y sulfato de condroitina o una sal del mismo de la misma concentración (por ejemplo, la disolución acuosa de la etapa b). La reducción en la viscosidad obtenida con el complejo en disolución es superior al 5%, incluso superior al 10%, con respecto a una disolución acuosa de una mezcla de ácido hialurónico o una sal del mismo, y sulfato de condroitina o una sal del mismo de la misma concentración (véase la tabla 4).

30 En el procedimiento de la presente invención, las composiciones que van a ser atomizadas o servir de alimentación puede ser cualquier disolución, suspensión espesa, lechada, mezcla acuosa, dispersión coloidal o pasta que comprenden ácido hialurónico o una sal del mismo, y sulfato de condroitina o una sal del mismo, y puede atomizarse usando un aparato de secado por pulverización seleccionado. Normalmente, se pulveriza el producto en una corriente de aire caliente que evapora el disolvente y conduce el producto secado hasta un colector. El atomizador puede ser, por ejemplo, un atomizador rotatorio o una boquilla de mezclado de dos fluidos. Los expertos en la técnica apreciarán que, pueden usarse varios tipos de aparatos diferentes para proporcionar el producto deseado. Siempre que se produzcan complejos que comprenden la morfología y/o composición correcta(s), la elección del aparato no es crítica y resultará evidente para un experto en vista de las enseñanzas en el presente documento.

40 La última etapa del procedimiento reivindicado, concretamente, la etapa de atomización, se realiza habitualmente a una temperatura comprendida entre 80°C y 150°C (temperatura de entrada), preferiblemente entre 100°C y 150°C. En el siguiente ejemplo, la etapa de atomización se realizó a una temperatura de entrada de 120°C.

45 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente el complejo según la presente invención y diversas composiciones que comprenden dicho complejo obtenido según el ejemplo 1. Los ejemplos proporcionados a continuación son ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada.

Ejemplo 1: Preparación de un complejo

Se prepararon disoluciones de hialuronato de sodio (HA) de origen biotecnológico (Mw > 1200 KDa, obtenido a partir de CPN) y sulfato de condroitina (CS) de origen bovino (Mw de 5-50 KDa, Mw medio de 20 KDa de Derquímica) mediante el mezclado de ambos componentes a diferentes relaciones en peso 1:1 y 1:10 (p/p, HA:CS). Entonces la mezcla resultante se disolvió en agua Milli-Q esterilizada en un autoclave y se agitó a 500 rpm durante 4 h a temperatura ambiente. Las muestras se mantuvieron durante 12 horas a 4°C, antes de la evaporación del agua mediante atomización.

En primer lugar, las muestras se diluyeron para obtener una viscosidad ≤ 2000 mPa·s y luego se sometieron a una atomización en un minisecador por pulverización Buchi B-290 en las siguientes condiciones: volumen de 140-170 ml, aspiración del 90%, temperatura de entrada de 120°C y temperatura de salida de 73°C. Las muestras secas de HA:CS se mantuvieron a 4°C para su análisis adicional.

Ejemplo 2: Composición viscoelástica para inyección intraarticular

Complejo 1:1 HA:CS	60 mg/ml
Manitol	5 mg/ml

Están disponibles en el mercado varios productos que comprenden hialuronato de sodio y sulfato de condroitina. Por ejemplo, Arthromac® es un gel inyectable indicado para el tratamiento de osteoartritis (OA) que contiene 21 mg/ml de hialuronato de sodio y 28 mg/ml de sulfato de condroitina. Otros productos comerciales sin sulfato de condroitina contienen hialuronato en concentraciones entre 8 y 25 mg/ml (por ejemplo, Jointex®, Ostenil®, Suplasyn®, Hyalgan®, Coxarthrum®).

Los inventores de la presente invención pudieron formular una composición viscoelástica adecuada para inyección intraarticular que comprende el complejo de la presente invención con una concentración de 60 mg/ml, que representa una concentración sustancialmente mayor de hialuronato de sodio y sulfato de condroitina en comparación con formulaciones conocidas disponibles en el mercado.

Por tanto, una composición que comprende el complejo de la presente invención puede producir un efecto terapéutico a largo plazo mejorado que implica menos inyecciones. Esto permite un tratamiento muy eficaz de lesiones o enfermedades articulares sin la desventaja de inyectar varias dosis al día.

Ejemplo 3: Formulación oral

Agua purificada	64,4 g
Fructosa	29,5 g
Maltodextrina	1 g
Almidón pregelatinizado	1,8 g
Ácido cítrico (anhidro)	1,2 g
Sorbato de potasio	0,28 g
Complejo 1:1 HA:CS	0,6 g
Aroma de frambuesa	0,057 g
Dióxido de silicio coloidal	0,1 g
Cloruro de sodio	1 g
Antiespumante	0,043 g
Celulosa	0,006 g

Ejemplo 4: Gel tópico

Agua	48,15%
Gel de <i>Aloe vera</i>	12%
Glicerina	10%
Parafina líquida	5%
Hidróxido de sodio	3,5%
Complejo 1:1 HA:CS	20%
Carbómero	0,85%
Fenoxietanol, metilparabeno, butilparabeno, propilparabeno, isobutilparabeno	0,5%

REIVINDICACIONES

1. Complejo obtenible mediante:
 - 5 a) mezclar ácido hialurónico o una sal del mismo con sulfato de condroitina o una sal del mismo, b) formar una disolución acuosa de dicha mezcla, y c) atomizar la disolución acuosa resultante, en el que el ácido hialurónico o una sal del mismo tiene un peso molecular promedio superior a 1.000.000 Dalton, y el sulfato de condroitina o una sal del mismo tiene un peso molecular promedio de desde 5.000 hasta 50.000 Dalton.
- 10 2. Complejo según la reivindicación 1, en el que el ácido hialurónico o una sal del mismo tiene un peso molecular promedio superior a 1.200.000 Dalton.
- 15 3. Complejo según la reivindicación 1 ó 2, en el que la relación en peso de ácido hialurónico o una sal del mismo con respecto a sulfato de condroitina o una sal del mismo es de desde 1:1 hasta 1:10.
- 20 4. Complejo según la reivindicación 3, en el que la relación en peso de ácido hialurónico o una sal del mismo a sulfato de condroitina o una sal del mismo es de 1:1.
- 25 5. Composición farmacéutica que comprende el complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que se administra por una vía seleccionada del grupo que consiste en administración parenteral, administración oral y administración tópica.
- 30 6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la concentración del complejo que se administra por vía parenteral es igual o superior a 20 mg/ml.
- 35 7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó 6, en la que dicha composición se administra mediante inyección intraarticular.
- 40 8. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la cantidad de complejo que se administra por vía oral es igual o superior a 220 mg.
- 45 9. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que la concentración del complejo que se administra de forma tópica es igual o superior a 70 mg/ml.
- 50 10. Jeringa precargada para aplicación intraarticular que comprende la composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7.
- 55 11. Matriz artificial para implantación intraarticular que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó 6.
- 60 12. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, para su uso en la restauración de líquido sinovial o para irrigación intraarticular.
13. Composición farmacéutica que comprende el complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para su uso en el tratamiento y/o la reparación de lesiones o enfermedades de las articulaciones, los tendones y el tejido conjuntivo.
14. Composición cosmética que comprende el complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
15. Procedimiento para preparar el complejo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de:
 - a) mezclar ácido hialurónico o una sal del mismo con sulfato de condroitina o una sal del mismo, b) formar una disolución acuosa de dicha mezcla, y c) atomizar la disolución acuosa resultante, en el que el ácido hialurónico o una sal del mismo tiene un peso molecular superior a 1.000.000 Dalton, y el sulfato de condroitina o una sal del mismo tiene un peso molecular promedio de desde 5.000 hasta 50.000 Dalton.

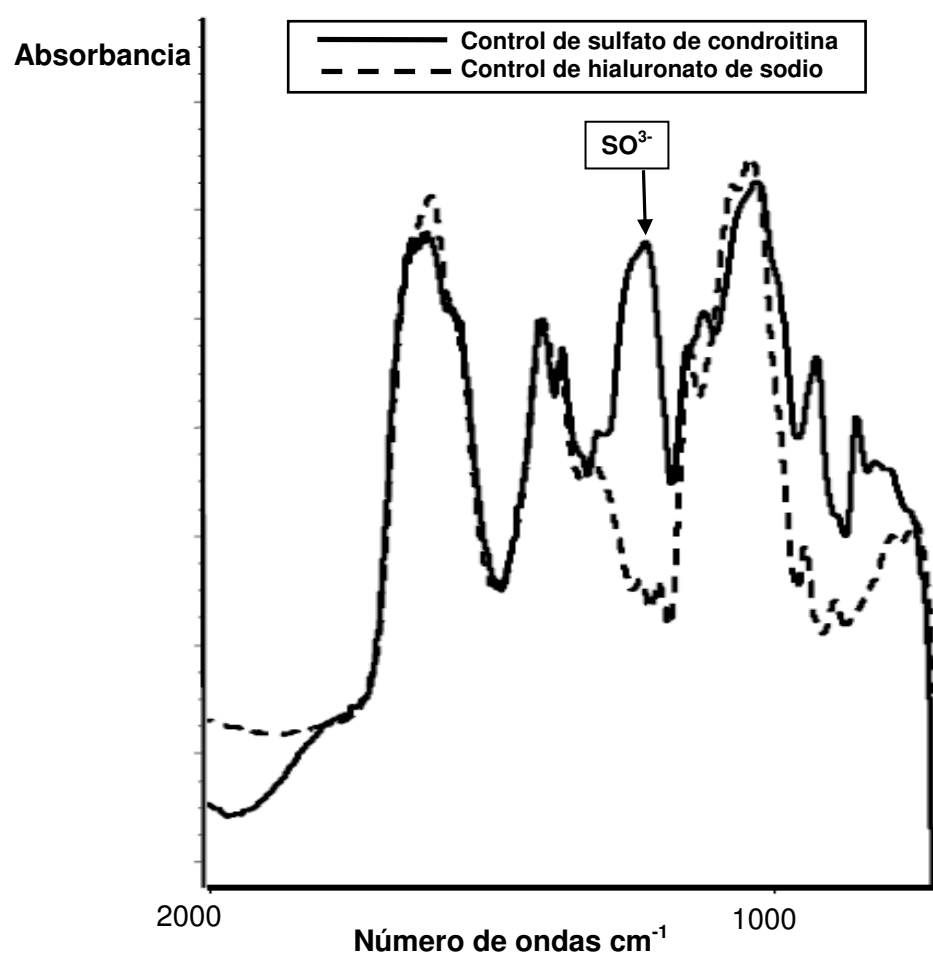


Fig. 1

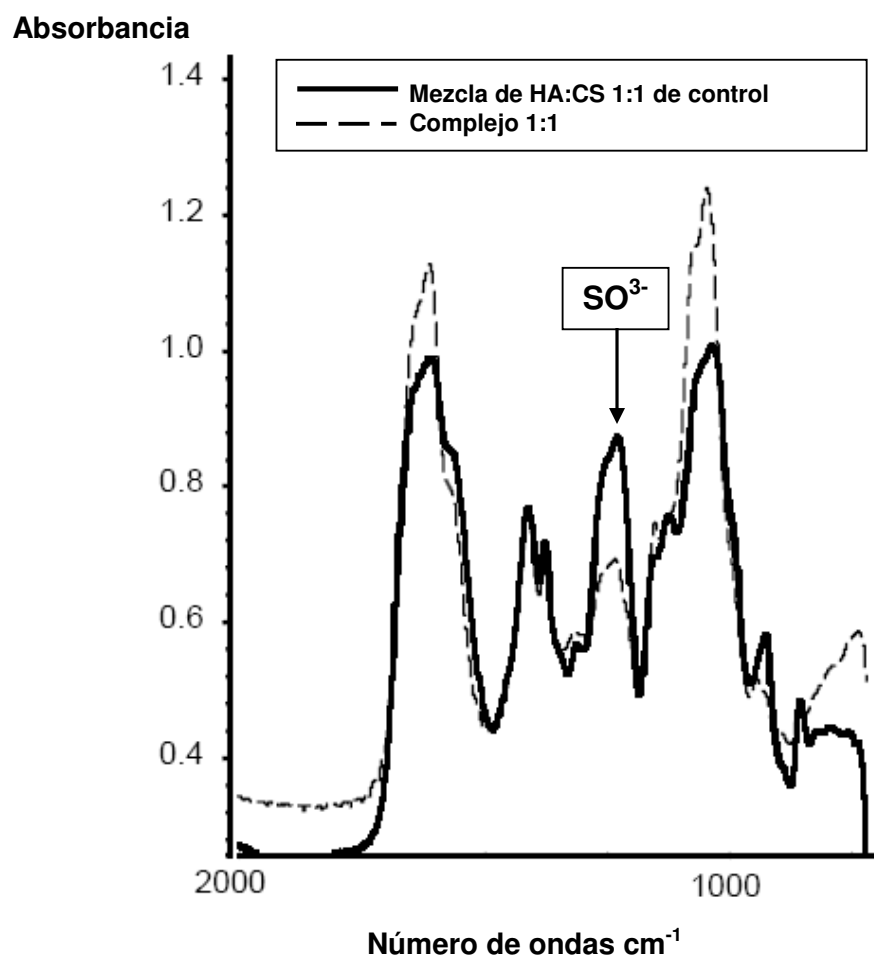


Fig. 2

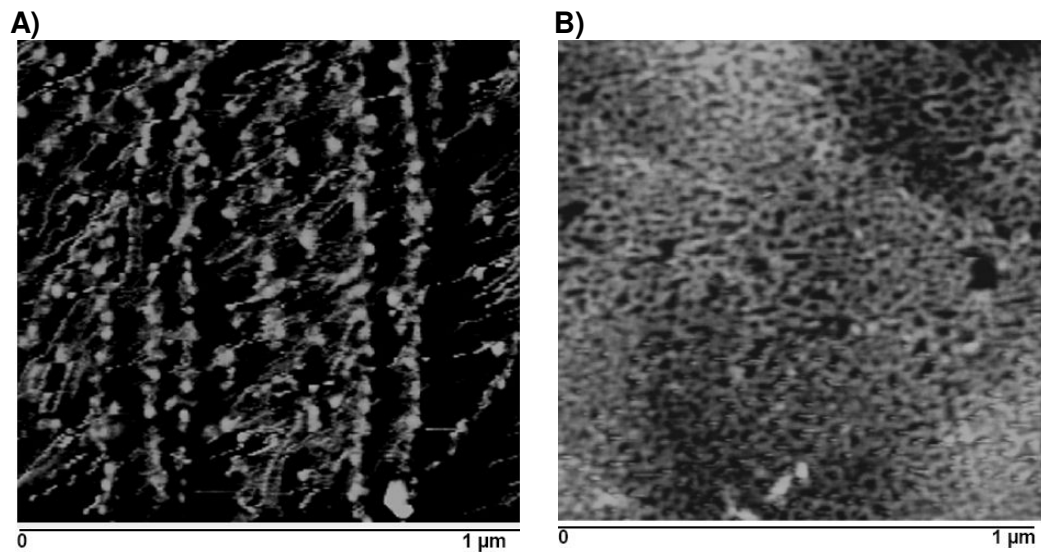
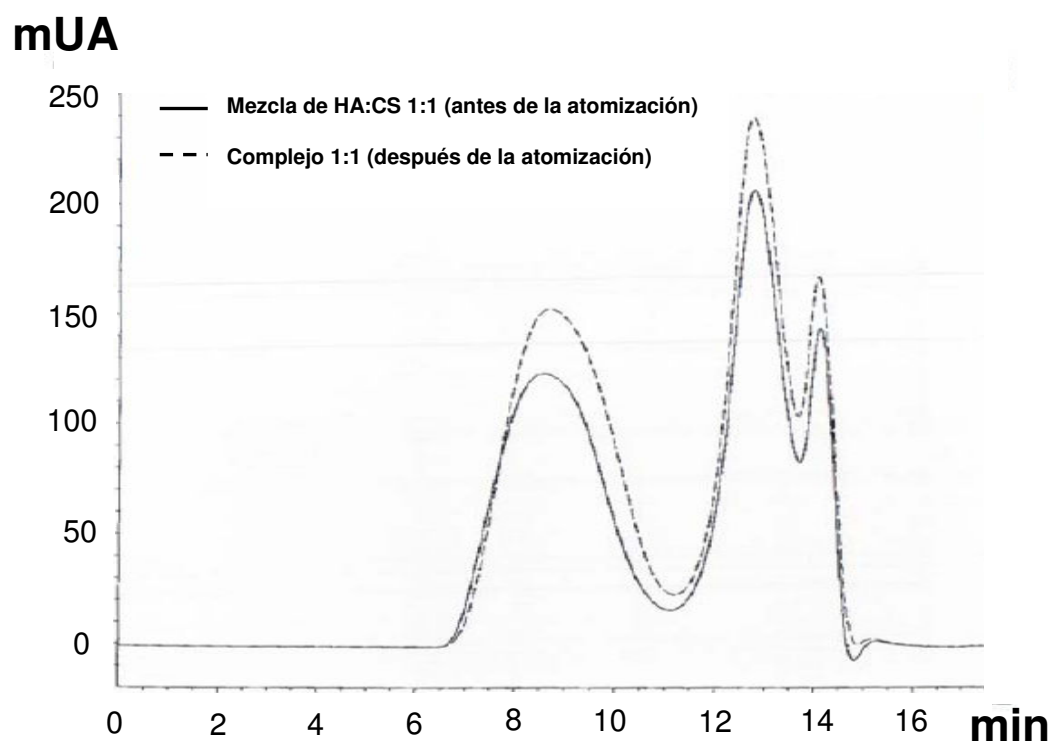


Fig. 3

**Fig. 4**