

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 971**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 47/40** (2006.01)  
**A61K 31/728** (2006.01)  
**A61K 31/737** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 19/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.12.2014 PCT/IB2014/002774**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092516**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2014 E 14830561 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 3082869**

54 Título: **Combinación de glicosaminoglicanos y ciclodextrinas**

30 Prioridad:

**18.12.2013 IT MI20132116**

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

**08.04.2019**

73 Titular/es:

**APHARM S.R.L. (100.0%)  
 Via Roma 26  
 28041 Arona (NO), IT**

72 Inventor/es:

**PIZZONI, ANGELO y  
 PIZZONI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

**TORNER LASALLE, Elisabet**

**Observaciones:**

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

ES 2 707 971 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 glicosaminoglicanos y ciclodextrinas

Resumen de la invención

5 La invención versa acerca de una combinación inyectable de dos glicosaminoglicanos específicos, ácido hialurónico y sulfato de condroitina, con ciclodextrinas y acerca de esta combinación para ser utilizada en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema esquelético, en particular en el tratamiento intraarticular, al igual que en el tratamiento intradérmico.

Antecedentes de la invención

10 Los glicosaminoglicanos son una familia de polisacáridos formada por la repetición de un ácido urónico, un ácido glucurónico o idurónico, 1→4 o β1→3 unido a un residuo de hexosamina, de glucosamina o de galactosamina. Los residuos de hexosamina y de ácido hialurónico pueden ser sulfatados de diversas formas. En la familia de glicosaminoglicanos, además de sulfato de heparina y de sulfato de heparano, también se incluyen el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina. Fisiológicamente, los glicosaminoglicanos se organizan en proteoglicanos, formados por un núcleo de proteína al que se une el glicosaminoglicano mediante una región de conexión. Estas estructuras tienen un papel de control en reacciones bioquímicas por medio de la captación y de la liberación de proteínas y de factores de crecimiento (J.F. Kennedy, C. A. White, Bioactive Carbohydrates, 1983, Ellis Horwood Ltd, 211-227).

20 En particular, se localiza el sulfato de condroitina en cartílagos y en la porción epitelial de la mucosa gástrica o en el urotelio. Confiere la característica de elasticidad a los cartílagos y controla la resistencia de los mismos, mientras que en la mucosa y en el epitelio protege al propio epitelio del ataque ácido en el caso de epitelio gástrico y contra el potasio en el caso del urotelio. En enfermedades en las que la cantidad de sulfato de condroitina es baja, tales como, por ejemplo, en la gastritis o en la cistitis intersticial, la administración de sulfato de condroitina ayuda a aliviar la inflamación y los daños relacionados debido al bajo contenido de sulfato de condroitina.

25 El sulfato de condroitina se forma mediante la repetición de disacáridos que contiene β1→3 ácido glucurónico unido a galactosamina que está sulfatada o en la posición 4 o en la posición 6. En la misma molécula hay presentes grupos ChSA y ChSC. A veces, también puede haber presentes pequeñas cantidades de disacáridos disulfatados y no sulfatados en la cadena de polisacáridos.

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano no sulfatado formado por una secuencia lineal de disacáridos de 1-3-ácido glucurónico unido a una N-acetilglucosamina.

30 El ácido hialurónico es omnipresente en tejidos epiteliales y conectivos, por ejemplo —pero no únicamente—, en la piel y en cartílagos.

35 Se conoce el uso de combinaciones de sulfato de condroitina y de ácido hialurónico en la regeneración de cartílagos dañados de articulaciones, por ejemplo debido a una osteoartritis. El documento WO 2013/144867 A1, por ejemplo, divulga una combinación de ácido hialurónico y de sulfato de condroitina, salificándose el ácido hialurónico con metales alcalinos o alcalinotérreos y tiene un peso molecular comprendido entre 2.500 y 3.000 KDa. La relación más preferente de peso de ácido hialurónico con respecto al sulfato de condroitina es de 1:1. Se utiliza esta combinación en el tratamiento intraarticular, por ejemplo, osteoartrosis. Además, el documento CN 101 112 381 A da a conocer una composición farmacéutica para una administración intraarticular para su uso en el tratamiento de la artritis, comprendiendo dicha composición hialuronato de sodio (peso molecular de 1.200.000-5 millones de Daltones) (0,5-2% en peso, lo más preferentemente 1% en peso) y sulfato de condroitina (1-5% en peso, lo más preferentemente 2% en peso) y el documento WO 03/041724 A1 da a conocer la administración intraarticular de una composición viscosa (gel) de sulfato de condroitina (0,1-10% en peso) y ácido hialurónico (o sales del mismo) (0,1-10% en peso) (peso molecular de 500-1.000 KDa) para el tratamiento de cartílago articular degenerada (por ejemplo, en osteoartritis).

45 Además, se conoce el uso intradérmico de ácido hialurónico y/o de sulfato de condroitina como un material de carga de tejidos blandos y de las mucosas, por ejemplo, como "material de carga" en los tratamientos médicos estéticos.

Los anteriores tratamientos son eficaces, pero presentan el inconveniente de que necesitan ser repetidos con mucha frecuencia, dado que los componentes inyectados son reabsorbidos rápidamente por el organismo receptor.

Objetos de la invención

50 Un objeto de la invención es proporcionar una combinación de ingredientes activos útiles para la administración intradérmica e intraarticular, que produce resultados eficaces y duraderos.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar una combinación fija de ácido hialurónico, de sulfato de condroitina y de una ciclodextrina, para la administración intradérmica e intraarticular.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar la combinación de la invención para su uso en el tratamiento de enfermedades osteoesqueléticas, en particular enfermedades intraarticulares.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar la combinación de la invención para su uso en el tratamiento médico estético, en particular como "material de carga" para tejidos blandos y mucosas.

5 Descripción de la invención

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

Por lo tanto, según uno de sus aspectos, el objeto de la invención es una combinación farmacéutica que consiste en ácido hialurónico, sulfato de condroitina y al menos una ciclodextrina, caracterizada porque el ácido hialurónico tiene un peso molecular medio comprendido entre 100.000 Da y 5.000.000 Da.

10 A no ser que se especifique lo contrario, en la presente descripción, las expresiones "ácido hialurónico" y "sulfato de condroitina" hacen referencia, cada una independientemente, a ácido hialurónico y a sulfato de condroitina como tales, o, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y según una realización preferente, en forma de sales sódicas de los mismos.

15 El ácido hialurónico y el sulfato de condroitina, según se ha definido anteriormente, son conocidos en la técnica y, según la presente invención, pueden ser de cualquier origen, por ejemplo incluso de origen biotecnológico y/o fermentativo.

20 Según una realización preferente, el ácido hialurónico no es de origen animal. Según otra realización preferente, el ácido hialurónico tiene un peso molecular medio comprendido entre 500.000 Da y 3.000.000 Da, preferentemente desde aproximadamente 1.000.000 Da hasta 2.500.000 Da, por ejemplo, 1.000.000 Da o incluso más preferentemente en torno a 2.000.000 Da.

Según otra realización particularmente ventajosa, el ácido hialurónico tiene un peso molecular medio de 3.000.000 Da.

25 Para el sulfato de condroitina el peso molecular medio no es crítico y se encuentra generalmente entre 5.000 y 100.000 Da, de forma ventajosa desde 10.000 Da hasta 50.000 Da, aún más preferentemente desde 10.000 Da hasta 40.000 Da; sin embargo, se pueden utilizar otros pesos moleculares.

La expresión "al menos una ciclodextrina" define en la presente memoria una familia de oligosacáridos cíclicos naturales formados por 6, 7 u 8 unidades glicosídicas unidas entre sí y ciclizadas. Las ciclodextrinas son compuestos disponibles comercialmente y utilizados de forma generalizada en el campo farmacéutico.

30 El término "ciclodextrina", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a cualquier ciclodextrina farmacéuticamente aceptable y también comprende derivados de ciclodextrinas, por ejemplo los derivados de polisulfato, tales como los descritos en el documento EP1301192, o los derivados de hidroxipropílicos que muestran una mejor tolerabilidad cuando son utilizados parenteralmente, por ejemplo mediante inyección.

Las ciclodextrinas utilizables según la presente invención son beta-ciclodextrinas, por ejemplo hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

35 A no ser que se recomiende lo contrario, en la presente descripción las relaciones entre los componentes de la combinación siempre se expresan como relaciones de peso/peso (p/p).

Preferentemente, la combinación de la invención es una combinación fija, es decir una combinación en la que se utilizan relaciones fijas de los componentes.

40 Según una realización, la relación mutua entre los componentes ácido hialurónico y sulfato de condroitina es de aproximadamente 1:1, p/p.

Según una realización preferente, en la combinación de la invención, la relación mutua entre los componentes hialuronato de sodio y sulfato de condroitina sódica es de 1:1, p/p.

45 Según otra realización preferente de la invención, el componente ciclodextrina está presente, de forma ventajosa, en la combinación fija en una cantidad menor; preferentemente, la relación de la combinación fija será hialuronato de sodio/sulfato de condroitina sódica/ciclodextrina = 1/1/0,3-0,8.

Por ejemplo, la relación en peso de los componentes en una composición fija representativa de la invención comprende hialuronato de sodio/sulfato de condroitina sódica/ciclodextrina en una relación de 1/1/0,5.

Preferentemente, en la combinación fija de la invención, la relación en peso de los componentes ácido hialurónico/sulfato de condroitina/hidroxipropil-beta-ciclodextrina es de 1/1/0,5.

Todos los componentes de la combinación de la invención están disponibles comercialmente.

La combinación de la invención puede ser utilizada en tratamientos intraarticulares, terapéuticos y profilácticos.

5 Por ejemplo, mediante el tratamiento intraarticular, se puede utilizar la combinación como un agente fisicomecánico de viscosuplementación, como sustitución del líquido sinovial en articulaciones afectadas por una artropatía degenerativa o mecánica que provoca dolor y una movilidad reducida, o, si no, como activador de procedimientos de regeneración tisular a nivel del cartílago articular.

Mediante el tratamiento intradérmico, se puede utilizar la combinación como agente de carga de tejidos blandos y de mucosas, es decir, como "biorrevitalizante" y/o como "material de carga" para rellenar arrugas y líneas de expresión, remodelar el perfil y proporcionar volumen a los labios u otras partes de la cara y del cuerpo.

10 Tales usos representan un aspecto adicional de la presente invención.

15 Para el uso según la invención, la combinación, en particular la combinación fija, se formula, preferentemente, en composiciones farmacéuticas para un uso intraarticular e intradérmico, en particular en composiciones líquidas estériles adecuadas para dichas administraciones. Tales composiciones representan un aspecto adicional de la invención. Este objeto adicional de la invención es, en particular, una composición farmacéutica, en forma de una solución inyectable líquida, que comprende la combinación de la invención en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 Tales composiciones son preparadas según técnicas conocidas por los expertos en el campo, por ejemplo disolviendo los componentes de las combinaciones en un líquido adecuado para la administración intraarticular e intradérmica, de forma ventajosa en una solución fisiológica tamponada, por ejemplo con cloruro sódico, añadiendo opcionalmente excipientes y aditivos convencionales, tales como, por ejemplo, estabilizantes, tampones, etc.

Tales composiciones serán preparadas, por requisitos evidentes de administración, de una forma estéril o, si no, serán esterilizadas antes de su uso. Entonces, las composiciones serán inyectadas en el ser humano o en el animal (por ejemplo, en mamíferos tales como perros, caballos, etc.).

25 Según una realización preferente, las composiciones de la invención contienen desde 0,5 hasta 4%, de forma ventajosa desde 1 hasta 4% de ácido hialurónico (p/v, como tal o, preferentemente, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de forma ventajosa sal sódica), 0,5 hasta 4%, de forma ventajosa desde 1 hasta 4% de sulfato de condroitina (p/v, como tal o, preferentemente, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de forma ventajosa sal sódica) y desde 0,5 hasta 2% p/v de al menos una ciclodextrina, de forma ventajosa de hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

30 Según una realización de la invención, las composiciones de la invención son líquidas y contienen aproximadamente un 2% (p/v, por ejemplo 40 mg en 2 ml de composición) de ácido hialurónico (como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente sal sódica), aproximadamente un 2% (p/v, por ejemplo 40 mg en 2 ml de composición) de sulfato de condroitina (como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente sal sódica) y aproximadamente un 1% (p/v, por ejemplo 20 mg en 2 ml de composición) de al menos una ciclodextrina, preferentemente hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

40 Según una realización particularmente ventajosa de la invención, las composiciones de la invención son líquidas y contienen aproximadamente un 2% (p/v, por ejemplo 60 mg en 3 ml de composición) de ácido hialurónico (como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente, sal sódica), aproximadamente un 2% (p/v, por ejemplo 60 mg en 3 ml de composición) de sulfato de condroitina (como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente sal sódica) y aproximadamente un 1% (p/v, por ejemplo 30 mg en 3 ml de composición) de al menos una ciclodextrina, preferentemente de hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Se proporcionan las cantidades de los componentes de la combinación en la composición de la invención como peso/volumen de la composición líquida, y siempre hacen referencia al peso de los componentes no salificados.

45 Otro objeto de la invención es una jeringa precargada que contiene la composición farmacéutica de la invención. Según una realización preferente, las composiciones de la invención están contenidas en una jeringa lista para usar, de forma ventajosa en una jeringa de 2 ml que contiene aproximadamente un 2% (p/v, es decir 40 mg) de ácido hialurónico (como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente sal sódica), aproximadamente un 2% (p/v, es decir, 40 mg) de sulfato de condroitina (como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, preferentemente sal sódica) y aproximadamente un 1% (p/v, es decir 20 mg) de al menos una ciclodextrina, preferentemente hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

55 Según una realización particularmente preferente, las composiciones de la invención están contenidas en una jeringa lista para usar, de forma ventajosa en una jeringa de 3 ml que contiene aproximadamente un 2% (p/v, es decir 60 mg) de hialuronato de sodio, aproximadamente un 2% (p/v, es decir 60 mg) de sulfato de condroitina sódica y aproximadamente un 1% (p/v, es decir 30 mg) de al menos una ciclodextrina, preferentemente hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

Según una realización preferente, el objeto de la invención también es una jeringa precargada de 3 ml que contiene una composición líquida estéril que comprende 60 mg de hialuronato de sodio para preparaciones inyectables (PM medio de 3.000.000 Da), 60 mg de sulfato de condroitina sódica para preparaciones inyectables y 30 mg de hidroxipropilbeta-ciclodextrina, junto con excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

- 5 Las composiciones preferentes de la invención también contendrán, además de la combinación y el agua para preparaciones inyectables, uno o más aditivos, por ejemplo seleccionados entre cloruro sódico apirogénico, fosfato sódico dibásico y fosfato sódico monobásico.

10 Cuando se utilizan las composiciones de la invención para una administración intraarticular, también pueden contener otros ingredientes activos, tales como agentes antiinflamatorios seleccionados, por ejemplo, entre fármacos antiinflamatorios no esteroideos y fármacos antiinflamatorios esteroideos (cortisónicos).

Debido a las diversas propiedades beneficiosas del metilsulfonilmetano, este componente puede añadirse también a las composiciones de la invención previstas para un uso intraarticular.

Se documentan las composiciones representativas de la invención en detalle en la sección experimental de la presente descripción.

- 15 La invención también versa acerca de la combinación y de la composición farmacéutica según la invención para su uso en el tratamiento o prevención de la degeneración del cartílago y de enfermedades de artrosis o artritis o como un agente de carga de tejidos blandos y mucosas.

20 Con respecto a las composiciones conocidas que comprenden únicamente ácido hialurónico y/o sulfato de condroitina, se ha demostrado que la combinación de la invención proporciona la ventaja de permanecer más tiempo en el sitio en el que es inyectada. De hecho, la presencia de la ciclodextrina permite ralentizar la reabsorción de los otros dos componentes de la combinación por el organismo tratado. Por lo tanto, es evidente que es necesaria una inyección menos frecuente de las composiciones que comprenden la combinación, mejorando significativamente el acatamiento del sujeto tratado. Se documentan los siguientes ejemplos exclusivamente con fines ilustrativos y no son limitantes de la invención en absoluto.

25 Sección experimental

Ejemplo 1

Ejemplo de composición según la invención

2 ml de composición líquida estéril contienen:

- 30 - 40 mg de hialuronato de sodio para preparaciones inyectables (PM medio 2.000.000 Da)
- 40 mg de sulfato de condroitina sódica para preparaciones inyectables
- 20 mg de hidroxipropil-beta-ciclodextrina
- 35 - 17,85 mg de cloruro sódico apirogénico
- 0,33 mg de fosfato sódico dibásico anhidro
- 40 - 0,09 mg de fosfato sódico monobásico dihidratado
- agua para una preparación inyectable según se requiera hasta 2 ml

Ejemplo 2

Ejemplo de composición según la invención

2 ml de composición líquida estéril contienen:

- 45 - 30 mg de hialuronato de sodio para preparaciones inyectables (PM medio 2.000.000 Da)
- 30 mg de sulfato de condroitina sódica para preparaciones inyectables
- 15 mg de hidroxipropil-beta-ciclodextrina
- 50 - 17,85 mg de cloruro sódico apirogénico
- 0,33 mg de fosfato sódico dibásico anhidro

- 0,09 mg de fosfato sódico monobásico dihidratado
- agua para una preparación inyectable según se requiera hasta 2 ml

Ejemplo 3

5 Ejemplo de composición según la invención

2 ml de composición líquida estéril contienen:

- 30 mg de hialuronato de sodio para preparaciones inyectables (PM medio 2.000.000 Da)
- 30 mg de sulfato de condroitina sódica para preparaciones inyectables
- 10 - 15 mg de hidroxipropil-beta-ciclodextrina
- 12,80 mg de cloruro sódico apirogénico
- 15 - 0,25 mg de fosfato sódico dibásico anhidro
- 0,06 mg de fosfato sódico monobásico dihidratado
- agua para una preparación inyectable según se requiera hasta 2 ml

20 Ejemplo 4

Ejemplo de composición según la invención

2 ml de composición líquida estéril contienen:

- 50 mg de hialuronato de sodio para preparaciones inyectables (PM medio 2.000.000 Da)
- 25 - 50 mg de sulfato de condroitina sódica para preparaciones inyectables
- 25 mg de hidroxipropil-beta-ciclodextrina
- 17,85 g de cloruro sódico apirogénico
- 30 - 0,33 mg de fosfato sódico dibásico anhidro
- 0,09 mg de fosfato sódico monobásico dihidratado
- 35 - agua para una preparación inyectable según se requiera hasta 2 ml

Ejemplo 5

Ejemplo de composición según la invención

2 ml de composición líquida estéril contienen:

- 40 - 50 mg de hialuronato de sodio para preparaciones inyectables (PM medio 2.000.000 Da)
- 50 mg de sulfato de condroitina sódica para preparaciones inyectables
- 25 mg de hidroxipropil-beta-ciclodextrina
- 45 - 22,30 mg de cloruro sódico apirogénico
- 0,41 mg de fosfato sódico dibásico anhidro
- 0,11 mg de fosfato sódico monobásico dihidratado
- 50 - agua para una preparación inyectable según se requiera hasta 2 ml

Ejemplo 6

Una jeringa de 3 ml contiene la siguiente composición líquida estéril:

- 60 mg de hialuronato de sodio para preparaciones inyectables (PM medio 3.000.000 Da)
- 60 mg de sulfato de condroitina sódica para preparaciones inyectables
- 5 - 30 mg de hidroxipropil-beta-ciclodextrina
- 25,50 mg de cloruro sódico apirogénico
- 0,48 mg de fosfato sódico dibásico anhidro
- 10 - 0,13 mg de fosfato sódico monobásico dihidratado
- agua para una preparación inyectable según se requiera hasta 3 ml

Ejemplo 7

15 ETAPA 1: Procedimiento para la evaluación de la degradación del ácido hialurónico

Un tratamiento enzimático de ácido hialurónico con hialuronidasa a 37°C para distintos momentos. Monitorización de los productos de degradación mediante el ensayo de Morgan-Elson. La reacción ha sido bloqueada mediante la adición de tetraborato, calentado hasta la ebullición durante 5 minutos. Después de enfriar, mediante la adición de DMAB (p-metilaminobenzaldehído), después de 1 hora de incubación, hay un desarrollo colorimétrico proporcional a la cantidad de ácido hialurónico degradado medible espectrofotométricamente.

20 La cuantificación del ácido hialurónico ha sido verificada antes y después del tratamiento con un segundo procedimiento analítico para confirmar los resultados obtenidos. Análisis HPLC-UV en una columna Nucleogel específica (Machereynagel GFC 300.8).

ETAPA 2: Evaluación de la estabilidad del ácido hialurónico

25 Se han preparado 3 mezclas distintas que contienen ácido hialurónico en un entorno estéril:

- a) Ácido hialurónico por sí solo
- b) Ácido hialurónico + sulfato de condroitina
- 30 c) Ácido hialurónico + sulfato de condroitina + polisulfato de ciclodextrina

Entonces, se evaluó la estabilidad de las mezclas contra una degradación enzimática en distintos momentos.

Con respecto a las formulaciones (a) y (b), la formulación (c) mostró una mejor protección contra una degradación enzimática. Las formulaciones (a) y (b) no son según la invención.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una combinación farmacéutica que consiste en ácido hialurónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sulfato de condroitina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una ciclodextrina, caracterizada porque el ácido hialurónico tiene un peso molecular medio comprendido entre 100.000 Da y 5.000.000 Da.
2. La combinación según la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido hialurónico tiene un peso molecular medio de 3.000.000 Da.
- 10 3. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque el ácido hialurónico y el sulfato de condroitina tienen la forma de sus sales sódicas y porque dicha al menos una ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
4. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque es una combinación fija, siendo la relación mutua de los componentes ácido hialurónico y sulfato de condroitina de 1:1 (p/p).
5. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque es una combinación fija, siendo la relación mutua de los componentes hialuronato de sodio y sulfato de condroitina sódica de 1:1 (p/p).
- 15 6. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, caracterizada porque la relación en peso de los tres componentes ácido hialurónico/sulfato de condroitina/ciclodextrina es de 1/1/0,5 (p/p).
7. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o 5, caracterizada porque consiste en una combinación fija de hialuronato de sodio/sulfato de condroitina sódica/hidroxipropil-ciclodextrina en una relación de 1/1/0,5 (p/p).
- 20 8. La combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para el uso de la misma en el tratamiento o la prevención de la degeneración del cartílago y de enfermedades de artrosis o artritis o para su uso como un agente de carga para tejidos blandos y mucosas.
9. Una composición farmacéutica en forma de una solución inyectable líquida, que comprende la combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 25 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende un 1 hasta un 4% (p/v) de ácido hialurónico (como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), un 1 hasta un 4% (p/v) de sulfato de condroitina (como tal o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un 0,5 hasta un 2% (p/v) de al menos una ciclodextrina.
- 30 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10, caracterizada porque comprende un 2% (p/v) de hialuronato de sodio, un 2% (p/v) de sulfato de condroitina sódica y un 1% (p/v) de al menos una ciclodextrina.
12. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizada porque dicha ciclodextrina es hidroxipropil-beta-ciclodextrina.
- 35 13. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, para su uso en el tratamiento o la prevención de la degeneración del cartílago y de enfermedades de artrosis o artritis o como un agente de carga para tejidos blandos y mucosas.
14. Una jeringa precargada que contiene una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.
- 40 15. La jeringa precargada según la reivindicación 14, caracterizada porque es una jeringa de 3 ml y contiene una composición líquida estéril que comprende 60 mg de hialuronato de sodio para preparaciones inyectables (PM medio de 3.000.000 Da), 60 mg de sulfato de condroitina sódica para preparaciones inyectables y 30 mg de hidroxipropil-beta-ciclodextrina, junto con excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.