

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **235088**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **420907**

(22) Data zgłoszenia: **20.03.2017**

(51) Int. Cl.

A61K 31/728 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 47/04 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

(54)

Kompozycja w postaci żelu zawierająca kwas hialuronowy

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

24.09.2018 BUP 20/18

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

18.05.2020 WUP 05/20

(73) Uprawniony z patentu:

**BIOVICO SPÓŁKA Z OGRANICZONĄ
ODPOWIEDZIALNOŚCIĄ, Gdynia, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**ARTUR WILANDT, Rzucewo, PL
KRZYSZTOF LEMKE, Gdynia, PL
JAN PROCEK, Żytna, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzec. pat. Małgorzata Matyka

PL 235088 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest nowa kompozycja zawierająca kwas hialuronowy, fosfolipidy, rozpuszczalne związki krzemu do zastosowania w układzie buforującym. Przedmiotem wynalazku jest również zastosowanie kompozycji do leczenia bólu stawów, uszkodzeń stawów/ścięgien, zapaleniu stawów w tym Reumatoidalnego Zapalenia Stawów (RZS), oraz jako induktor kolagenu, wypełniacz kosmetyczny.

Osteoartretyzm (OA), czyli choroba zwyrodnieniowa stawów, jest przewlekłą chorobą o podłożu zapalnym i najczęstszą przyczyną zaburzeń funkcjonowania stawów na świecie. Charakteryzuje się objawami takimi jak: postępujący zanik tkanki chrzęstnej i ubytek płynu stawowego, co powoduje chroniczny ból oraz obniżenie sprawności ruchowej. Czynniki sprzyjające rozwojowi OA są mechaniczne obciążenia stawu kolanowego (np. nadwaga, czy wcześniejsze urazy kolana), wiek, płeć, a także predyspozycje genetyczne. Osoby chorujące na osteoartretyzm odczuwają uciążliwy, trudny do leczenia ból stawów, który w dalszym ciągu jest wyzwaniem dla dzisiejszej medycyny [Sarzi-Puttini P. et al., *Semin Arthritis Rheu*, 2005].

Wczesne zastosowanie skutecznej terapii hamuje postęp choroby, zapobiega powikłaniom oraz umożliwia pełen powrót do zdrowia. Odpowiednia funkcja stawu polega na jego zdolności do absorpcji i odpowiedzi na stres mechaniczny. Tworzenie kolagenu przez chondrocyty warunkowane jest obecnością kofaktora – wit. C oraz jonów niezbędnych do enzymatycznego przekształcenia prokolagenu w funkcjonalny kolagen II o potrójnej helisie. W patomechanizmie OA obserwowana jest zwiększona degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej poprzez siły mechaniczne, zwiększoną aktywność metaloproteinaz i agrekanaz. Rozpad sieci kolagenowej i spadek zdolności do wiązania jonów przez negatywnie naładowane proteoglikany prowadzi do znacznego upośledzenia możliwości wiązania wody przez macierz, a tym samym wpływa na znaczące zmiany w funkcjach mechanicznych stawu (Grimmer et al. 2006). Chondrocyty w początkowej fazie choroby ze stanu wyciszonego przechodzą w stan aktywacji i jednocześnie nadprodukuują składowe macierzy, jak i enzymy degradujące macierz. Dodatkowo zaburzona homeostaza w produkcji czynników prozapalnych (IL-1a, IL-1, TNF-alfa) i przeciwzapalnych (IL-4, IL-10, IL-1ra) wzmacnia działalność enzymów proteolitycznych. Pogłębiające się zmiany patologiczne hamują działalność regeneracyjną tkanki chrzęstnej. Istotnym elementem naprawczym jest ukierunkowanie różnicowania komórek mezenchymalnych do prawidłowych chondrocytów. Mają one bezpośredni wpływ na redukcję odpowiedzi zapalnej w chorobowo zmienionej tkance i wzmagają procesy regeneracyjne w osteoartrozie (Justin D Glenn and Katharine A Whartenby 2014). Chondrogenesa zachodzi jako rezultat nagromadzenia komórek mezenchymalnych wykazujących ekspresję kolagenu I, III i V i różnicowanie w progenitory chondrocytów produkujących kolagen II, IX i XI. Wpływ na różnicowanie komórek mezenchymalnych mają czynniki takie jak BMP-5; FGF-4,8,10; N-kadheryna, perlekan, TGF beta 1 i 2. Napływ komórek mezenchymalnych do miejsca zapalenia warunkowany jest wydzielaniem chemokiny: zrębowego czynnika wzrostu (SDF-1) oraz nadekspresją na powierzchni komórek receptora chemokin typu 4 (CXCR4).

Jednym ze sposobów przeciwdziałania OA jest wykorzystanie związków naturalnie występujących w organizmie, które m.in. pozwalają zachować prawidłowe parametry mazi stawowej. Przykładem takiego związku – polimeru – jest kwas hialuronowy (HA) [Kogan, G. et al., *Biotechnol Lett*, 2007, 29, 17; Vincent A.K., et al., *Open Orthop J*, 2013, 7, 378]. Jest to polisacharyd, glikozaminoglikan, zbudowany z występujących na przemian jednostek kwasu D-glukuronowego oraz N-acetylo-D-glukozaminy [Zhang J., et al. *Mat Sci Eng*, 2014, 43, 547]. HA obecny jest w skórze, mazi stawowej, cieple szklistym oka, jest składnikiem płynów ustrojowych i tkanek łącznych. W organizmie ludzkim przyczynia się do optymalnego funkcjonowania wielu procesów oraz systemów biologicznych. Natomiast jego obecność w stawie zapewnia odpowiednie właściwości reologiczne mazi stawowej oraz optymalne smarowanie powierzchni stawowych. Rolą endogennego HA jest także organizacja strukturalna macierzy zewnątrzkomórkowej, wspomaganie odżywiania chrząstki i pośredniczenie w regulacji rozwoju komórek (m.in. w proliferacji, różnicowaniu czy migracji) [Prasad Net al., *Adv Food Nutr Res*, 2014, 72, 137]. W postępującym OA dochodzi do degradacji HA i towarzyszącym mu wzrostowi ekspresji enzymów odpowiedzialnych za degradację elementów składowych chrząstki – kolagenu i proteoglikanu. Prowadzi to do utraty zdolności absorbowania i przenoszenia naprężeń mechanicznych przez staw kolanowy, a w rezultacie do sztywności stawu i bólu odczuwanego przez pacjenta.

Uzupełnienie niedoborów HA poprzez dostawową iniekcję HA (wiskosuplementację) jest jedną z metod leczenia wczesnych i średniozaawansowanych stanów OA. Właściwości HA wykorzystywanego do wiskosuplementacji zależą m.in. od zakresu masy cząsteczkowej kwasu hialuronowego, stężenia, stopnia sieciowania oraz jego modyfikacji chemicznej. Dostarczenie do stawu kwasu hialuronowego o odpowiednio dobranych parametrach pozwala zmniejszyć odczuwany ból i przywrócić pełną funkcjonalność stawu kolanowego [Kobayashi Y., et al., *Biorheology*, 1994, 31, 235; Barbucci R., et al., *J Biomat Sci*, 2000, 11, 383; Fam H, et al., *Biorheology*, 2009, 46, 31; Huin-Amargier C., et al., *J Biomed Mater Res A*, 2006, 76, 416].

Wykorzystanie wysokocząsteczkowego HA wytwarzanego metodą fermentacji pozwala na przywrócenie właściwości wiskoelastycznych płynu synowialnego oraz na uniknięcie problemów alergii, występujących przy użyciu kwasu hialuronowego pochodzenia odzwierzęcego – izolowanego z grzebieni kogucich. Lepkość żelu na bazie kwasu hialuronowego jest zależna od jego masy cząsteczkowej oraz stężenia. Dane literaturowe wskazują, iż lepkość kwasu hialuronowego wzrasta wykładniczo z masą cząsteczkową pomnożoną przez stężenie, a ciśnienie osmotyczne zmienia się w sposób nieliniowy wraz z wzrostem stężenia. Stabilność kwasu hialuronowego w dużej mierze zależy od obecności wolnych rodników, które są odpowiedzialne za jego degradację. Szybkość degradacji zależy także od temperatury oraz pH roztworu. Kwas hialuronowy hydrolizowany jest zarówno w pH niskim (<pH4) jak i wysokim (>pH10), a wzrost temperatury zwiększa szybkość jego degradacji. Szybkość degradacji jest ograniczana poprzez oddziaływanie z dwuwarstwą lipidową zbudowaną z lecytyny. Wykorzystanie lecytyn pozwala ustabilizowanie kwasu hialuronowego w procesie produkcji, a tym samym uzyskanie większej średniej masy cząsteczkowej kwasu hialuronowego oraz lepszych parametrów reologicznych i trybologicznych takich jak większa lepkość i mniejszy współczynnik tarcia. Wykorzystanie kwasu hialuronowego stabilizowanego lecytiną pozwala na wydłużenie czasu jego półtrwania w płynie synowialnym oraz zmniejszenie liczby niezbędnych iniekcji. Lecytyny są naturalnym składnikiem występującym w błonach lipidowych wszystkich żywych komórek. Określenie "lecytyna" opisuje mieszaninę fosfolipidów i innych składników, takich jak triglicerydy, kwasy tłuszczowe, sterole i glikolipidy. W produkcji przemysłowej lecytyny wytwarzane są z jaj, a także z olejów roślinnych w szczególności z soi, rzepaku i słonecznika. Fosfolipidy wchodzące w skład lecytyny są estrami glicerolowymi kwasu cholinofosforowego i wyższych kwasów tłuszczowych. Fosfolipidy cechują się wyjątkową biokompatybilnością, dlatego w medycynie stosuje się jako nośniki dla leków przeciwnowotworowych np. Cealyx, Marqibo. Kwas hialuronowy oddziałuje z fosfolipidami poprzez elektrostatyczne oddziaływanie z interfazą dwuwarstwy lipidowej, co prowadzi do ograniczenia degradacji i wzrostu lepkości żelu kwasu hialuronowego. Dodatkowo dodanie lecytyny do kwasu hialuronowego powoduje zmniejszenie współczynnika tarcia, a zatem będzie pozytywnie wpływać na właściwości trybologiczne wewnątrz stawu kolanowego [H. BOTHNER *Rheology of Hyaluronate*, *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1987; Suppl. 442:25–30]. Lecytyna stabilizuje strukturę HA oraz poprawia efekt lubrykacyjny, co ma odzwierciedlenie w pomiarach właściwości reologicznych i trybologicznych. Lecytyna jest mieszaniną fosfolipidów pochodzenia naturalnego, będącą m.in. budulcem błony komórek ludzkich i jest w pełni metabolizowana przez organizm, co czyni ją składnikiem biogodnym i biodegradowalnym [Fiume Z., *Int J Toxicol*, 2001, 20, 21]. Napływ komórek zapalnych do błony synowialnej i produkcja czynników prozapalnych (głównie IL-1 β oraz TNF α) jest powszechne we wszystkich stadiach OA. W zależności od wielkości kwasu hialuronowego może on mieć różne działanie biologiczne. Udowodniono, że wysokocząsteczkowy kwas hialuronowy ma znaczenie przy modulacji odpowiedzi zapalnej. Jako składnik glikokaliksu ma zdolność do interakcji z receptorami błonowymi, zapobiega rozpoznawaniu przez komórki układu immunologicznego, blokuje fagocytozę przez makrofagi oraz hamuje proliferację limfocytów T co ma bezpośredni wpływ na blokowanie stanu zapalnego. W trakcie stanu zapalnego wykryto zdecydowane zróżnicowanie wielkości endogennego kwasu hialuronowego z przewagą mniejszych, zdegradowanych fragmentów, które przestają pełnić funkcję przeciwzapalną (Aaron C. Petrey and Carol A. de la Motte 2014). Działanie kwasu hialuronowego jest także korzystne w uszkodzeniu ścięgien i również opiera się na jego właściwościach przeciwzapalnych i smarujących. HA poprzez redukcję proliferacji fibroblastów oraz stabilizację tworzenia kolagenu III zmniejsza ryzyko występowania zrostów w miejscu regeneracji ścięgien. Dodatek egzogennego kwasu hialuronowego powoduje zmniejszenie ekspresji cytokin prozapalnych oraz zahamowanie fragmentacji i stymulację produkcji endogennego HA. W eksperymentach z udziałem ludzi udowodniono, że implementacja kwasu hialuronowego zwiększa komfort pacjentów poprzez zmniejszenie odczuć bólowych oraz przyspiesza powrót do pełnej aktywności fizycznej.

Znaczenie biologiczne związków krzemu nie zostało jeszcze do końca zbadane, jednakże wiadomo, iż największy wpływ mają rozpuszczalne krzemiany np.: kwas ortokrzemowy, metakrzemowy, dikrzemowy i trikrzemowy. Wykazano, że niedobór związków krzemu jest związany z ubytkiem tkanki kostnej i niedostateczną syntezą elementów tkanki łącznej takich jak kolagen i glikozaminoglikany. Związki krzemu wpływają na odbudowę chrząstki są wykorzystywane do regeneracji tkanki kostnej. W szczególności kwas ortokrzemowy stymuluje organizm do produkcji kolagenu [Reffitt D.M. et al., Bone, 2003, 32, 127].

W rosnących kościach stężenie krzemianów jest na równym poziomie co wapnia, magnezu i fosforu. W toku dojrzewania krzemiany zastępowane są wapniem. Wpływają one na obniżenie ekspresji genów TNF- α , który hamuje różnicowanie osteoblastów oraz produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej (K.M. Pawelec et al. 2015). Istnieją przesłanki, że krzemiany przyjmowane w diecie wchodzi w interakcję z hormonami estrogenowymi wpływając zwiększenie gęstości kości u kobiet przed menopauzą (Macdonald et al. 2012).

Krzemiany są także związane w dużych ilościach z glikozaminoglikanami, między innymi siarczanem chondroityny. Biorą udział w syntezie proliny budującej kolagen z kwasu glutaminowego. W obecności witaminy C i żelaza, krzemiany pośredniczą w dodawaniu grup hydroksylowych do reszt proliny prokolagenu i tym samym przekształcenie do kolagenu (Schwarz K and Milne DB. 1972, Carlisle EM and Alpenfels WF. 1984, Carlisle EM, Berger JW, and Alpenfels WF 1981, Carlisle EM and Garvey DL. 1982).

W ramach intensywnych badań opracowano nową formułę HA z kwasem ortokrzemowym oraz lecytyną stymulującą produkcję kolagenu w pierwotnej hodowli chondrocytów oraz indukującą różnicowanie mezenchymalnych komórek macierzystych do chondrocytów.

Terapie farmakologiczne z wykorzystaniem kwasu hialuronowego można podzielić na dwie grupy zależne od struktury chemicznej kwasu hialuronowego:

1. Dostawowe iniekcje natywnego (niezmodyfikowanego) roztworu HA.
Zastosowanie natywnego HA prowadzi do natychmiastowego przywrócenia odpowiednich właściwości fizjologicznych i biologicznych mazi stawowej, zmniejsza produkcję i aktywność mediatorów prozapalnych (cytokin), normalizuje syntezę endogennego HA oraz opóźnia degradację chrząstki, stymulując aktywność chondrocytów i syntezę proteoglikanów.
2. Dostawowe iniekcje usieciowanego (zmodyfikowanego) roztworu HA.
Stosowanie usieciowanego kwasu hialuronowego zwiększa trwałość HA w torebce stawowej, co pozwala na zmniejszenie częstotliwości iniekcji (w porównaniu do natywnego HA). Wadą tego rozwiązania jest niższa odpowiedź biologiczna i biokompatybilność sieciowanego HA.

Dostępne na rynku produkty stosowane przy chorobie zwyrodnieniowej stawów oparte są przede wszystkim na iniekcji dostawowej naturalnego biopolimeru – kwasu hialuronowego (HA). Obecnie wyróżnić możemy różne grupy produktów bazujących na HA, m.in. o szerokim zakresie mas cząsteczkowych (MW), które izolowane są z grzebieni kogutów lub uzyskiwane na drodze fermentacji bakteryjnej. Produkty uzyskiwane metodą fermentacji bakteryjnej uważane są za bezpieczniejsze, ze względu na brak ryzyka reakcji alergicznych spowodowanych białkami zwierzęcymi. Dostępne na rynku produkty różnią się między sobą:

- a) stężeniem HA,
- b) pochodzeniem HA,
- c) masą cząsteczkową HA,
- d) stopniem modyfikacji HA,
- e) objętością produktu w ampułkostrzykawce,

obecnością substancji dodatkowych mających na celu wspomaganie działania HA.

Celem niniejszego wynalazku jest dostarczenie nowej kompozycji złożonej z kwasu hialuronowego.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest kompozycja w postaci żelu zawierająca kwas hialuronowy, która zawiera:

- kwas hialuronowy o stężeniu w kompozycji 1–3%, 10–30 mg/g/ml.,
- fosfolipidy o stężeniu w kompozycji 0,01–10 mg/g (ml) $\rightarrow$ 0,001–1 w% ,
- rozpuszczalne związki krzemu o stężeniu w kompozycji 0,001–0,2 mg/g (ml) $\rightarrow$ 0,0001–0,02 w% $\rightarrow$ 5,6 μ M–1,1 mM oraz
- układ buforujący o stężeniu buforu 1,0–5,0 mM sodowego buforu fosforanowego.

Kompozycja, gdzie masa cząsteczkowa kwasu hialuronowego wynosi 1–3 MDa.

Kompozycja, gdzie kwas hialuronowy jest pochodzenia fermentacyjnego lub odzwierzęcego.

Kompozycja, gdzie kwas hialuronowy może być w formie natywnej, modyfikowany i/lub sieciowany.

Kompozycja, gdzie fosfolipidy to fosfatydylocholina i/lub lecytyna.

Kompozycja, gdzie zastosowane związki krzemu to kwas ortokrzemowy, kwas metakrzemowy, kwas dikrzemowy i kwas trikrzemowy oraz sole tych kwasów.

Kompozycja, gdzie układ buforujący złożony jest z sodowych soli fosforanowych.

Zastosowanie kompozycji zdefiniowanej powyżej do wytwarzania wyrobu medycznego do użycia przy bólach stawów, uszkodzeń stawów/ścięgien, zapaleniu stawów w tym Reumatoidalnego Zapalenia Stawów (RZS).

Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania, nie stanowiące jego ograniczenia.

Przykład 1

Wykorzystując kwas hialuronowy pochodzenia fermentacyjnego w formie natywnej o średniej masie cząsteczkowej 3,0 MDa przygotowano żel o stężeniu 2 w% zawierający 0,02 w% kwasu ortokrzemowego oraz 1 w% lecytyny w buforze złożonym z sodowych soli fosforanowych o stężeniu 1,0 mM. Po rozpuszczeniu, żel został filtrowany, odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 725 Pa.s.

Przykład 2

Wykorzystując kwas hialuronowy pochodzenia fermentacyjnego w formie natywnej o średniej masie cząsteczkowej 3,0 MDa przygotowano żel o stężeniu 2 w% zawierający 0,0001 w% kwasu metakrzemowego oraz 0,5 w% lecytyny w buforowanej soli fizjologicznej. Po rozpuszczeniu, żel został filtrowany, odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 523 Pa.s.

Przykład 3

Wykorzystując kwas hialuronowy pochodzenia odzwierzęcego w formie natywnej o średniej masie cząsteczkowej 3,0 MDa przygotowano żel o stężeniu 1 w% zawierający 0,001 w% kwasu metakrzemowego oraz 0,01 w% lecytyny w buforowanej soli fizjologicznej. Po rozpuszczeniu, żel został filtrowany, odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 190 Pa.s.

Przykład 4

Wykorzystując kwas hialuronowy pochodzenia fermentacyjnego w formie natywnej o średniej masie cząsteczkowej 3,0 MDa przygotowano żel o stężeniu 1,5 w% zawierający 0,005 w% metakrzemian sodu oraz 0,05 w% lecytyny w buforze złożonym z sodowych soli fosforanowych o stężeniu 5,0 mM. Po rozpuszczeniu, żel został filtrowany, odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 385 Pa.s.

Przykład 5

Wykorzystując kwas hialuronowy pochodzenia odzwierzęcego w formie natywnej o średniej masie cząsteczkowej 1,5 MDa przygotowano żel o stężeniu 2,5 w% zawierający 0,002 w% kwasu ortokrzemowego oraz 1 w% lecytyny w buforowanej soli fizjologicznej. Po rozpuszczeniu, żel został filtrowany, odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 264 Pa.s.

Przykład 6

Wykorzystując kwas hialuronowy pochodzenia fermentacyjnego w formie natywnej o średniej masie cząsteczkowej 1,0 MDa przygotowano żel o stężeniu 3 w% zawierający 0,02 w% ortokrzemian sodu oraz 0,01 w% lecytyny w buforowanej soli fizjologicznej. Po rozpuszczeniu, żel został filtrowany, odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 137 Pa.s.

Przykład 7

Wykorzystując kwas hialuronowy pochodzenia fermentacyjnego w formie natywnej o średniej masie cząsteczkowej 2,0 MDa przygotowano żel o stężeniu 3 w% zawierający 0,005 w% kwasu ortokrzemowego oraz 0,001 w% lecytyny w buforowanej soli fizjologicznej. Po rozpuszczeniu, żel został filtrowany, odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 684 Pa.s.

Przykład 8

Wykorzystując kwas hialuronowy pochodzenia odzwierzęcego w formie natywnej o średniej masie cząsteczkowej 2,2 MDa przygotowano żel o stężeniu 2 w% zawierający 0,0003 w% kwasu metakrzemowego oraz 0,01 w% fosfatydylocholiny w buforowanej soli fizjologicznej. Po rozpuszczeniu, żel został filtrowany, odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 146 Pa.s.

Przykład 9

Do przygotowania żelu wykorzystano kwas hialuronowy pochodzenia fermentacyjnego sieciowany za pomocą DVS, kwas hialuronowy o średniej masie cząsteczkowej 2,0 MDa, 0,002 w% kwasu

metakrzemowego oraz 0,01 w% lecytyny w buforowanej soli fizjologicznej. Powstały żel został odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 578 Pa.s.

Przykład 10

Do przygotowania żelu wykorzystano kwas hialuronowy pochodzenia fermentacyjnego sieciowany za pomocą BDDE, kwas hialuronowy o średniej masie cząsteczkowej 3,0 MDa, 0,002 w% kwasu ortokrzemowego oraz 0,2 w% lecytyny w buforowanej soli fizjologicznej. Powstały żel został odpowietrzony i wysterylizowany. Zmierzona lepkość wynosiła 868 Pa.s.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozycja w postaci żelu zawierająca kwas hialuronowy **znamienna tym**, że zawiera:
 - kwas hialuronowy o stężeniu w kompozycji 1–3%, 10–30 mg/g/ml.,
 - fosfolipidy o stężeniu w kompozycji 0,01–10 mg/g (ml) → 0,001–1 w%,
 - rozpuszczalne związki krzemu o stężeniu w kompozycji 0,001–0,2 mg/g (ml) → 0,0001–0,02 w% → 5,6 uM–1,1mM oraz
 - układ buforujący o stężeniu buforu 1,0–5,0 mM sodowego buforu fosforanowego.
2. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że masa cząsteczkowa kwasu hialuronowego wynosi 1–3 MDa.
3. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że kwas hialuronowy jest pochodzenia fermentacyjnego lub odzwierzęcego.
4. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że kwas hialuronowy może być w formie natywnej, modyfikowany i/lub sieciowany.
5. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że fosfolipidy to fosfatydylocholina i/lub lecytyna.
6. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że zastosowane związki krzemu to kwas ortokrzemowy, kwas metakrzemowy, kwas dikrzemowy i kwas trikrzemowy oraz sole tych kwasów.
7. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że układ buforujący złożony jest z sodowych soli fosforanowych.
8. Zastosowanie kompozycji zdefiniowanej w zastrzeżeniu 1–7 do wytwarzania wyrobu medycznego do użycia przy bólach stawów, uszkodzeń stawów/ścięgien, zapaleniu stawów w tym Reumatoidalnego Zapalenia Stawów (RZS).