



**MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI**

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102010901892879
Data Deposito	24/11/2010
Data Pubblicazione	24/05/2012

Classifiche IPC

Titolo

PREPARAZIONI FARMACEUTICHE DELL ACIDO 18 BETA GLICIRRETICO E/O DI SUOI
DERIVATI PER INFILTRAZIONI INTRARTICOLARI PER IL TRATTAMENTO DELLE
ARTROPATIE INFIAMMATORIE

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:
"PREPARAZIONI FARMACEUTICHE DELL'ACIDO 18 BETA GLICIRRETICO
E/O DI SUOI DERIVATI PER INFILTRAZIONI INTRARTICOLARI PER
IL TRATTAMENTO DELLE ARTROPATIE INFIAMMATORIE" a nome della
D.M.G. Italia Srl, di nazionalità italiana, con sede a
00040 - Pomezia (RM), in Via Laurentina, Km 26,700.

Inventore designato: Luigi MERCURI

Descrizione

Argomento ed obiettivi dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce all'uso dell'acido 18 beta glicirretico e dell'acido glicirrizico e/o suoi sali e/o esteri per la preparazione di un composto, in forma iniettabile per infiltrazioni intrarticolari, da utilizzare nel trattamento delle artropatie infiammatorie.

L'invenzione si riferisce anche all'uso di preparati in forma iniettabile per infiltrazioni intrarticolari comprendenti l'acido 18 beta glicirretico e/o l'acido glicirrizico in associazione con il un copolimero PEO/PPO/PEO e con l'acido ialuronico, separatamente e/o insieme

Stato dell'arte nel settore delle artropatie infiammatorie.

Sotto il termine generico di artropatie infiammatorie vengono raggruppate una serie di patologie sistemiche, caratterizzate da un stesso meccanismo di azione, in grado

di colpire ed attaccare diverse articolazioni dando origine a diverse patologie tra cui, ma non solo: il reumatismo articolare acuto, l'artrite reumatoide, artrite cronica giovanile, la spondilite anchilosante e l'artrite psoriasica, artrite settica e malattie legate alla degenerazione del tessuto connettivo come il lupus eritematoso.

Le artropatie infiammatorie sono caratterizzate da un processo infiammatorio, spesso a carico del liquido sinoviale con conseguente dolore al movimento delle articolazioni; a volte manifestano un carattere erosivo, che può portare alla distruzione dei capi ossei articolari e del tessuto connettivo interposto, con conseguente limitazione grave, o annullamento completo e permanente, dei movimenti dell'articolazione, condizione che porta il paziente a grave disabilità.

Le artropatie infiammatorie, sono patologie croniche, ed essendo talvolta a carattere degenerativo, invalidanti. Per la loro diffusione molto ampia, e riportate in continua crescita nella società occidentale, rappresentano di fatto una voce in aumento della spesa sociale.

L'infiammazione è un meccanismo di difesa non specifico innato messo in atto da un organismo, che costituisce una risposta protettiva, seguente all'azione dannosa di agenti fisici, chimici e biologici, il cui

obiettivo finale è l'eliminazione della causa iniziale di danno cellulare o tissutale. L'infiammazione serve, dunque, a distruggere, diluire e confinare l'agente lesivo, ma, allo stesso tempo, mette in moto una serie di meccanismi che favoriscono la riparazione o la sostituzione del tessuto danneggiato. Dal punto di vista cellulare la risposta si attua mediante una sequenza dinamica di fenomeni cui prendono parte molte molecole e mediatori chimici.

In questi anni sono stati condotti diversi studi per investigare e meglio comprendere il processo infiammatorio, dallo sviluppo al suo progredire .

Il ruolo di HMGB1

Tra questi, negli ultimi anni si è assistito ad un notevole aumento di interesse per la proteina HMGB1. Le ragioni di ciò sono essenzialmente da ricondursi alle numerosissime evidenze, sia sperimentali che cliniche, del coinvolgimento di tale proteina nella regolazione della risposta immune e nella patogenesi di numerosi disturbi infiammatori e degenerativi. Al momento è largamente accettato che HMGB1, normalmente presente nel nucleo cellulare di tutte le cellule, una volta rilasciata all'esterno in modo passivo da cellule necrotiche o attivo da cellule immuni attivate, si legghi a specifici recettori di membrana quali RAGE, TLR2, -4 e -9 su numerosi tipi

cellulari, ed inneschi vari tipi di attivazione cellulare che, nel complesso, promuovono la risposta infiammatoria. E' infatti largamente dimostrato il coinvolgimento di HMGB1 nella risposta flogistica che segue a sepsi, endotossiemia, malattie infiammatorie gastrointestinali e polmonari, pancreatite, nonché a infarto miocardico o cerebrale. In particolare, numerose evidenze sperimentali dimostrano che HMGB1 gioca un ruolo chiave anche nella patogenesi della artropatie infiammatorie.

E' stato infatti dimostrato che alti livelli di HMGB1 si ritrovano nel siero e nel liquido sinoviale di pazienti affetti da artrite reumatoide e osteoartrite. La proteina si ritrova inoltre molto aumentata a livello dell'endotelio e dei macrofagi che infiltrano il tessuto sinoviale infiammato. Modelli di artrite sperimentale nell'animale, quali per esempio l'artrite indotta da collagene, confermano questi dati e dimostrano inoltre che HMGB1 è molto espressa e rilasciata dalle cellule infiammatorie che infiltrano il tessuto proliferativo che invade la cartilagine e l'osso (panno sinoviale). Ulteriori ricerche indicano che HMGB1 promuove il differenziamento degli osteoclasti e li attiva a rilasciare citochine infiammatorie. La rilevanza del ruolo patogenetico di HMGB1 nelle artropatie infiammatorie viene ulteriormente sottolineata dalla capacità della proteina di indurre

artrite e sinovite nel topo quando iniettata direttamente nell'articolazione del ginocchio.

Evidenze indirette del coinvolgimento di HMGB1 nella patogenesi delle artropatie infiammatorie derivano dai numerosi studi che dimostrano gli effetti terapeutici di bloccanti del segnale autocrino e paracrino mediato da HMGB1. In particolare, è stato dimostrato che anticorpi specifici contro HMGB1 sono capaci di ridurre la gravità dell'artrite da collagene nei roditori. Tali eventi si correlano ad una ridotta infiltrazione infiammatoria della sinovia, ridotto riassorbimento cartilagineo ed osseo, nonché ad una diminuita sintesi di mediatori dell'infiammazione nei tessuti reattivi articolari. La gravità dell'artropatia nello stesso modello di artrite viene ridotta anche da frammenti della proteina HMGB1 (il cosiddetto BoxA, capace di legare i recettori per HMGB1 senza attivarli, e prevenendo quindi il loro legame con HMGB1 stessa). Ulteriori composti capaci di legare HMGB1 che hanno mostrato effetti terapeutici in modelli di artrite sono la trombomodulina, l'oxiplatino, i recettori per HMGB1 di tipo RAGE nella forma solubile, e la grelina. In tutti i casi, purtroppo, si tratta di composti privi di un reale utilizzo terapeutico. Se infatti alcuni sono dei bloccanti HMGB1 di natura proteica, che presentano quindi svantaggi sia nella preparazione di opportune formulazioni

farmaceutiche che negli aspetti farmacocinetici relativi alla biodisponibilità e all'emivita, altri, come il chemioterapico l'oxiplatino o l'anticoagulante trombomodulina, sono evidentemente farmaci con pericolosi effetti collaterali. Su queste basi è possibile quindi affermare che, stante una considerevole mole di evidenze precliniche e cliniche indicanti un ruolo di primo piano della citochina HMGB1 nella patogenesi delle artropatie infiammatorie, nella letteratura scientifica mancano ancora evidenze concrete e convincenti che l'inibizione di questa citochina sia una strategia terapeutica realmente percorribile.

La proteina HMGB1 è un'allarmina, cioè una proteina endogena che svolge un ruolo specifico come attivatore immunitario quando, in seguito a trauma diretto o infezione, si versa nello spazio intercellulare e nei fluidi corporei.

Studi recenti hanno dimostrato che l'HMGB1 viene velocemente rilasciata nello spazio extracellulare da cellule che vanno incontro a morte necrotica. l'HMGB1 liberata va a legarsi a dei recettori presenti sulla membrana plasmatica di varie cellule e questo legame provoca la liberazione di citochine pro-infiammatorie dalle cellule macrofagiche.

Attuali terapie e loro limiti.

Sebbene la gestione terapeutica delle artropatie infiammatorie sia enormemente migliorata negli ultimi 25 anni offrendo ai pazienti un soddisfacente controllo dei sintomi e la possibilità di conservare i normali ritmi della routine quotidiana, i protocolli terapeutici risultano ancora estremamente complessi, dal momento che non esiste una cura definitiva. Obiettivo dei trattamenti è quello di ridurre i sintomi del paziente e migliorare la disabilità attraverso una terapia medica appropriata e iniziata il più rapidamente possibile, prima che le articolazioni interessate dall'infiammazione vengano danneggiate in modo permanente. Non esiste un singolo farmaco efficace per tutti i pazienti e spesso molti di essi devono ricorrere a diverse modifiche terapeutiche nel corso della loro malattia, così i pazienti affetti devono assumere polifarmacoterapie, basate sulla combinazione di immunosoppressori, corticosteroidi e antinfiammatori non steroidei (FANS), con un'elevata incidenza di effetti collaterali.

Per ridurre rapidamente l'infiammazione articolare e l'intensità dei sintomi, inizialmente la terapia si avvale dei farmaci antinfiammatori non steroidei (cosiddetti FANS), come ibuprofene, naprossene, diclofenac, ketoprofene e i più recenti COX2-inibitori.

Per la loro potente azione antiinfiammatoria, al paziente possono essere somministrati per bocca o per via intrarticolare farmaci cortisonici (corticosteroidi) noti anche come farmaci antinfiammatori steroidei, come il prednisone.

Negli ultimi anni il trattamento delle artropatie infiammatorie si avvale anche dell'uso di farmaci, noti come modificatori della risposta biologica o "agenti biologici", che agiscono specificatamente su alcune molecole prodotte da cellule del sistema immunitario e che determinano l'infiammazione e il danno articolare e degli organi eventualmente coinvolti.

Al fine di ottenere la massima e più rapida efficacia antinfiammatoria locale, evitando gli inconvenienti dei farmaci di varia natura somministrati per via sistemica, al paziente viene eseguita un'infiltrazione intrarticolare con potenti agenti antiinfiammatori, spesso steroidi, ed eventualmente anestetici locali.

La terapia infiltrativa articolare e periarticolare ha acquistato sempre più, negli ultimi anni, importanza nel trattamento di malattie osteo-muscolari.

Notevole è il numero di pazienti che si avvalgono di questa metodica e vari sono anche i farmaci utilizzati, con indicazioni e aspettative differenti. Il trattamento infiltrativo locale è indicato sia nei processi

infiammatori acuti (con dolore e limitazione funzionale) sia in patologie degenerative cronicizzate delle articolazioni (con l'utilizzo di farmaci condroprotettori). Le più frequenti patologie d'utilizzo delle infiltrazioni intraarticolari sono: artrosi, artriti non infettive, tendiniti, peritendiniti e tenosinoviti, borsiti, fasciti, fibrositi-fibromialgie, sindromi radicolari. Inizialmente solo i cortisonici furono utilizzati nelle infiltrazioni articolari, ma, allo stato attuale, anche altri farmaci vengono impiegati specialmente per determinate patologie o nei pazienti in cui l'uso dei cortisonici è controindicato. Tra i farmaci utilizzati per infiltrazione vanno indicati cortisonici, acido ialuronico, farmaci omeopatici ed altri mediatori della risposta immune o molecole coinvolte nell'inibizione dei processi infiammatori.

Con la maggior comprensione del processo infiammatorio e delle molecole ad esso connesso si sono aperte nuove strade per la produzione di farmaci *ad hoc*, con target mirati, al fine di evitare il più possibile il manifestarsi di effetti collaterali, spesso dovuti a terapie troppo aggressive in particolare se i soggetti coinvolti sono giovani adulti o bambini.

Per il suo ruolo e coinvolgimento nella traduzione del segnale, il bersaglio delle nuove terapie hanno per oggetto la proteina HMGB1. In dettaglio, esistono varie strategie,

tra cui la possibilità di bloccare il segnale pro-infiammatorio della proteina HMGB1, o attraverso un blocco del suo rilascio o attraverso un blocco recettoriale, ma entrambi i processi potrebbero comportare o effetti collaterali notevoli (nel primo caso) o difficoltà di selettività recettoriale (nel secondo caso).

Pertanto, nonostante l'ampia disponibilità odierna di farmaci c'è ancora il reale bisogno di nuove preparazioni farmaceutiche che siano attive quali antiinfiammatori in quanto in grado di bloccare agenti molecolari coinvolti nel processo infiammatorio per la specifica applicazione mediante infiltrazione intrarticolare e, al contempo, prive di effetti collaterali.

Scopo dell'invenzione

Il problema tecnico alla base della presente invenzione è quello di mettere a disposizione una nuova preparazione farmaceutica per infiltrazioni intrarticolari facile da produrre, efficace e che possa superare gli inconvenienti di quelli attualmente disponibili nell'arte nota, in termini di efficacia e di riduzione di effetti collaterali.

Il richiedente ha così condotto studi approfonditi volti a cercare di bloccare l'HMGB1 una volta rilasciata dai tessuti in maniera da prevenirne il legame con i recettori. Tra le varie sostanze prese in esame, l'acido

glicirrizico o glicirrizina ha dimostrato avere proprietà leganti l'HMGB1 e quindi la capacità di bloccare i segnali proinfiammatori della proteina.

Alla luce di quanto fin qui esposto l'acido glicirrizico assume pertanto un notevole potenziale terapeutico poiché è in grado di interrompere il processo infiammatorio attraverso un meccanismo di sequestro dell'agente propagatore e non attraverso un processo farmacologico, immunologico o metabolico.

La glicirrizina è un alcaloide glucosidico presente in grandi quantità nelle radici di *Glicyrrhiza glabra*, la pianta da cui viene classicamente estratta la liquirizia.

La radice di liquirizia è nota nell'uso da oltre 4000 anni sia come addolcente in alimenti e bevande e sia come aromatizzante in caramelle, gomme da masticare e sigarette; è stata talora anche utilizzata per mascherare il cattivo sapore di preparati medicinali. Gli estratti di liquirizia sono stati inoltre utilizzati per il trattamento della dispepsia e delle ulcere dispeptiche. Un utilizzo molto diffuso e comune della liquirizia è quello che sfrutta le proprietà antinfiammatorie della radice della pianta.

L'acido glicirrizico (triterpene glucosidico) e il suo aglicone, l'acido 18 beta glicirretico sono i più importanti componenti dell'estratto di liquirizia. Entrambi presentano un'ampia gamma di proprietà, tra le più note

sicuramente quella anti-infiammatoria, anti-ulcera, anti-allergica, anti-ossidante, anti-virale ecc. Tutte queste attività sono ampiamente e ben documentate in letteratura.

L'acido glicirrizico si presenta sottoforma di due stereoisomeri: beta ed alfa glicirrizico. l'alfa è più solubile in acqua e tende a formare dei gel, mentre il beta è di sapore dolce e presenta uno spettro più ampio per quanto riguarda le sue attività fisiologiche. Anche i diversi derivati della forma stereoisomerica beta, quali esteri, amidi, sali, ecc., presentano una maggiore attività antinfiammatoria rispetto alle corrispondenti forme alfa.

L'analogia della struttura della molecola di acido glicirrizico con quella del cortisone, entrambi le molecole sono piatte e simili nelle posizioni 3 ed 11, ha costituito inizialmente la base per spiegare l'attività antinfiammatoria dell'acido glicirrizico; in realtà, studi successivi hanno dimostrato che i meccanismi di azione con cui agiscono le due molecole sono diversi.

La glicirrizina è composta da una struttura triterpenica rappresentata dall'acido glicirretico e una parte glucidica costituita da due residui di acido glucuronico. L'utilizzo della glicirrizina in ambito farmaceutico è quanto mai diffuso, essendo largamente impiegata come edulcorante in numerose formulazioni farmaceutiche. Il largo utilizzo della glicirrizina è in

accordo con il fatto che la molecola sia praticamente priva di effetti collaterali nell'uomo se somministrata endovena a dosi di 240 mg (circa un quarto di grammo) tre volte alla settimana per 4 settimane. Inoltre la farmacocinetica sia della glicirrizina che del suo prodotto di degradazione, l'acido glicirretico, è ben conosciuta nell'uomo.

Eleganti studi di farmacologia sperimentale e di cinetica molecolare hanno dimostrato che la glicirrizina è capace di legare HMGB1 legandosi alla regione idrofobica del Box A e del Box B e di inattivarne le proprietà proinfiammatorie. In particolare è la struttura triterpenica dell'acido glicirrizico che, grazie alla sua struttura lipofila, stabilisce interazioni deboli con i residui che delimitano le tasche idrofobiche del Box A e B, mentre il gruppo carbossilico stabilisce legami idrogeno con gruppi argininici e lisinici presenti all'interno della tasca di legame. Al contrario, i gruppi glucidici di acido glucuronico non intervengono nel legame tra glicirrizina e HMGB1. Il legame tra HMGB1 e l'acido glicirretico della glicirrizina si ripercuote a livello funzionale inibendo le proprietà chemiotattiche e mitogeniche della citochina. E' importante sottolineare che la capacità della glicirrizina di inattivare HMGB1 è in linea con gli effetti terapeutici del composto in un modello di epatite virale nel roditore in cui HMGB1 concorre alla patogenesi

dell'inflammation e delle necrosi epatica. Ulteriori evidenze sperimentali dimostrano che la glicirrizina è capace di inibire altre funzioni di HMGB1 quali la regolazione della proliferazione virale nelle cellule dendritiche, la regressione tumorale mediata dal recettore TLR2, e il danno epatico da ischemia e riperfusione. Il fatto che in Giappone la glicirrizina sia tradizionalmente impiegata per il trattamento dell'epatite virale B e C con dimostrazioni di efficacia terapeutica rafforza il razionale terapeutico dell'utilizzo della glicirrizina e dell'acido glicirretico come bloccanti di HMGB1 nell'uomo. Sulla base di quanto sopra esposto, il Richiedente ha indagato sull'uso dell'acido glicirretico nel trattamento delle artropatie infiammatorie.

Sorprendentemente gli studi effettuati hanno evidenziato che, anche a livello articolare, l'acido glicirretico è effettivamente in grado di bloccare il legame tra HMGB1 e anticorpi policlonali che riconoscono la proteina. Tali dati sperimentali hanno dimostrato quindi, per la prima volta, che funzionalmente è l'acido glicirretico, piuttosto che la glicirrizina, a bloccare HMGB1. Ulteriori ricerche eseguite dal Richiedente indicano, ancora una volta in modo del tutto originale, che l'acido glicirretico è in grado di ridurre l'attivazione infiammatoria di macrofagi esposti a HMGB1 purificata. In particolare si è riscontrato che a

livello articolare, l'utilizzo parenterale di acido glicirretico permette di sequestrare HMGB1 liberata nei fluidi sinoviali, inibendo quindi le sue funzioni pro-infiammatorie, mitogeniche e chemiotattiche. Sulla base del potenziale patogenetico di HMGB1 nella patologia articolare infiammatoria e degenerativa, l'acido glicirretico può rappresentare un'innovativa strategia farmacologica con significativo potenziale terapeutico. A questo riguardo vale ricordare che, a differenza delle varie strategie finora proposte e/o utilizzate per bloccare gli effetti deleteri di HMGB1 nelle artropatie infiammatorie, l'uso dell'acido glicirretico nella patologia osteoarticolare infiammatoria appare favorito da una potenziale buona tollerabilità suggerita dall'assenza di gravi effetti collaterali finora riscontrati nell'uomo.

Costituisce pertanto un primo oggetto della presente invenzione l'uso dell'acido glicirretico, o del prodotto della sua idrolisi, cioè l'acido glicirretico, nel trattamento delle artropatie infiammatorie mediante infiltrazioni a livello articolare.

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione l'associazione in una composizione farmaceutica per infiltrazione intrarticolare, di acido glicirretico o del prodotto della sua idrolisi, cioè di acido 18 beta-

glicirretico con l'acido ialuronico e il copolimero PEO/PPO/PEO.

Costituisce un ulteriore oggetto della presente invenzione particolarmente preferito, l'associazione in una composizione farmaceutica per infiltrazione intrarticolare di acido 18 beta-glicirretico con acido Ialuronico ed il copolimero PEO/PPO/PEO.

In dettaglio, l'acido ialuronico è un glicosaminoglicano dalla catena polisaccaridica non ramificata prodotta dall'aggregazione di migliaia di unità disaccaridiche formate a loro volta da residui di acido glucuronico e N-acetilglucosamina, e rappresenta uno dei componenti fondamentali del tessuto connettivo dei mammiferi. Esiste un'ampia letteratura in merito all'utilizzo dell'acido ialuronico per infiltrazione intrarticolare, questo viene impiegato in tal senso da tempo e sul mercato esistono diversi prodotti. Nella matrice amorfa del tessuto connettivo l'acido ialuronico si occupa di mantenerne il grado di idratazione, turgidità, plasticità e viscosità, poiché si dispone nello spazio in una conformazione aggregata incamerando così un notevole numero di molecole d'acqua. È anche in grado di agire come sostanza cementante e come molecola anti-urto nonché come efficiente lubrificante (es. nel liquido sinoviale) prevenendo il danneggiamento delle cellule del tessuto da stress fisici.

Durante la manifestazione osteoartrosica, il liquido e la membrana sinoviale subiscono un'alterazione delle proprie caratteristiche: si riduce la concentrazione e la qualità dell'acido ialuronico nel liquido sinoviale e la membrana sinoviale diventa più permeabile favorendo il passaggio di sostanze proinfiammatorie.

Le infiltrazioni di acido ialuronico hanno lo scopo di ottenere un ripristino delle condizioni normali dell'articolazione, favorendo così la riduzione del dolore e il recupero della funzionalità articolare.

Il polimero termosensibile brevettato bis- Methoxy Peg-13 Peg-438/PPG- 110SMDI copolymer costituisce un copolimero composto da blocchi idrofobici di ossido di polipropilene e blocchi idrofilici di ossido di polietilene (PEO/PPO/PEO). Il copolimero risultante, diluito in acqua a temperatura ambiente produce una soluzione liquida, limpida poco viscosa e facilmente filtrabile, ma è in grado di cambiare reversibilmente il proprio stato fisico in seguito ad un cambiamento di temperatura, in particolare quando viene portata alla temperatura corporea, la sostanza aumenta la propria viscosità e passa allo stato di gel. Per le sue proprietà il copolimero, prodotto in fase liquida, permette di includere un principio attivo in una matrice gelatinosa alla temperatura corporea dalla quale può essere

rilasciata in maniera controllata, inoltre agisce come agente di controllo della viscosità.

Nel caso specifico, l'aggiunta del polimero, dona alla composizione la capacità di una maggiore adesione alla superficie articolare, non alterando il grado di viscosità e di idratazione, e di poter rilasciare gradualmente e per un tempo prolungato il principio attivo.

Una preferita forma realizzativa della presente invenzione prevede pertanto l'utilizzo dell'acido 18 beta glicirretico, sfruttando quindi la sua proprietà antiinfiammatoria, in associazione con il copolimero PEO/PPO/PEO e con l'acido ialuronico, separatamente e/o insieme, per la preparazione di un composto farmaceutico in forma iniettabile per infiltrazioni intrarticolari, da utilizzare nel trattamento delle artropatie infiammatorie.

Le preparazioni farmaceutiche della presente invenzione sono state preparate in siringhe sterili preriempite da 0.5 a 5 ml pronte all'uso, sotto forma di:

- soluzioni
- gel

Dette preparazioni farmaceutiche, oltre ai componenti fondamentali, possono contenere anche altri ingredienti convenzionale, quali, conservanti, stabilizzatori, agenti surfactanti, soluzione tampone, sali, regolatori di

pressione osmotica, emulsionanti, additivi farmaceuticamente accettati, adiuvanti, coloranti.

La quantità di ingredienti attivi della composizione farmaceutica secondo la presente invenzione potrebbe variare pur rimanendo entro un ampio intervallo di valori che dipende da alcuni fattori noti, come ad esempio lo stadio e la gravità dell'inflammazione, il peso corporeo del paziente, tipo di dosaggio, posologia e protocollo terapeutico, schema temporale della somministrazione. Tuttavia, tutti questi parametri saranno determinati in maniera ottimale caso per caso dalla persona esperta del settore.

Riportiamo qui di seguito alcuni esempi formulativi non limitativi della preparazione farmaceutica secondo la presente invenzione(per 100 g):

- 1.** acido 18 beta glicirretico e/o acido glicirrizzico
Sali e/o esteri = 0.2 - 10 g, acqua depurata qb a 100 g;
- 2.** acido 18 beta glicirretico e/o acido glicirrizzico
Sali e/o esteri = 0.2 - 10 g, acido ialuronico= 0.05 - 1 g, acqua depurata qb a 100 g;
- 3.** acido 18 beta glicerretico e/o acido glicirrizzico
Sali e/o esteri =0.2 - 10 g, copolimero PEO/PPO/PEO = 0.1-7 g, acqua depurata qb a 100 g;

4. acido 18 B glicerretico e/o glicirrizzico Sali e/o esteri = 0.2 - 10 g, copolimero PEO/PPO/PEO = 0.1 - 7 g, acido ialuronico= 0.05 - 1 g, acqua depurata qb a 100.

I dosaggi della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparati secondo tecniche che sono ben note al tecnico chimico farmaceutico e a persone esperte del settore, e comprendono processi di miscelazione, granulazione, compressione, dissoluzione, e simili.

Esempio 1

Acido glicirrizzico sale di potassio	3 - 5	g
Sodio fosfato monobasico	0,01- 0,03	g
Sodio fosfato bibasico	0,02- 0,04	g
Sodio Cloruro	0,5 -0,8	g
Acqua	qb a 100	g

Esempio 2

Acido glicirrizzico sale di potassio	3 - 5	g
Acido ialuronico sale sodico	0,5 - 1	g
Sodio fosfato monobasico	0,01-0,03	g
Sodio fosfato bibasico	0,02 -0,04	g
Sodio Cloruro	0,5 - 0,8	g
Acqua	qb a 100	g

Esempio 3

Acido glicirrizzico sale di potassio	3 -5	g
Copolimero EG 56	3 -7	g

Sodio fosfato monobasico	0,01-0,03	g
Sodio fosfato bibasico	0,02 -0,04	g
Sodio Cloruro	0,5 - 0,8	g
Acqua	qb a 100	g

Esempio 4

Acido glicirrizzico sale di potassio	3 - 5	g
Acido ialuronico sale sodico	0,5 - 1	g
Copolimero EG 56	3 - 7	g
Sodio fosfato monobasico	0,01-0,03	g
Sodio fosfato bibasico	0,02-0,04	g
Sodio Cloruro	0,5 - 0,8	g
Acqua	qb a 100	g

I seguenti esempi illustrano l'invenzione descritta senza peraltro limitarla in alcun modo.

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione farmaceutica per il trattamento delle artropatie infiammatorie caratterizzata dal fatto di contenere in qualità di principio attivo acido 18 beta glicerretico e/o acido glicirrizzico e/o suoi sali e/o suoi esteri.

2. Una composizione secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che la preparazione è in forma iniettabile ed idonea per infiltrazioni intrarticolari.

3. Una composizione secondo le rivendicazioni precedenti caratterizzata dal fatto di comprendere ulteriormente acido ialuronico e copolimero EG-56, separatamente e/o insieme.

4. Formulazione farmaceutica per il trattamento delle artropatie infiammatorie per infiltrazione intrarticolare comprendente acido 18 beta glicerretico e/o acido glicirrizzico e/o sali e/o esteri 0.2 - 10 g, acqua depurata qb a 100 g.

5. Formulazione farmaceutica per il trattamento delle artropatie infiammatorie per infiltrazione intraarticolare comprendente acido 18 beta glicerretico e/o acido glicirrizzico e/o sali e/o esteri 0.2 - 10 g, acido ialuronico 0.05 - 1 g, acqua depurata qb a 100 g.

6. Formulazione farmaceutica per il trattamento delle artropatie infiammatorie per infiltrazione

intraarticolare comprendente acido 18 beta glicerretico e/o acido glicirrizzico e/o sali e/o esteri 0.2 - 10 g, copolimero EG 56 0.1-7 g, acqua depurata qb a 100 g.

7. Formulazione farmaceutica per il trattamento delle artropatie infiammatorie per infiltrazione intrarticolare comprendente acido 18 beta glicerretico e/o acido glicirrizzico e/o sali e/o esteri 0.2 - 10 g, copolimero EG 56 0.1 - 7 g, acido ialuronico 0.05 - 1 g, acqua depurata qb a 100 g.

8. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 4-7 in cui la formulazione è in forma di soluzione.

9. Formulazione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 4-7 in cui la formulazione è in forma di gel.

10. Formulazione farmaceutica secondo le rivendicazioni 8 e 9 utilizzata per la preparazione di siringhe sterili preriempite da 0.5 a 5 ml per l'infiltrazione intrarticolare nel trattamento di artropatie infiammatorie.

Per la Richiedente

Il Rappresentante