

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102010901817845A1

Publication Date

20110910

Applicant

D.M.G. ITALIA S.R.L.

Title

COMPOSIZIONE FARMACEUTICA A BASE DI GLICIRRIZINA E POLIMERO EG56 PER LA PREPARAZIONE DI PRODOTTI AD AZIONE FLOGOLITICA.

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

**COMPOSIZIONE FARMACEUTICA A BASE DI GLICIRRIZINA E
POLIMERO EG56 PER LA PREPARAZIONE DI PRODOTTI AD
AZIONE FLOGOLITICA;** a nome della D.M.G. Italia Srl,

di nazionalità italiana con sede a Via Laurentina
Km.26,700, 00040 Pomezia, Italia.

Inventore: Luigi Mercuri.

BREVE RIASSUNTO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce ad una composizione farmaceutica a base di acido glicirrizico e/o glicirretico e/o loro sali o esteri e di un polimero termosensibile prodotto e commercializzato sotto il nome di EG56 dalla PolymerExpert, le cui proprietà termoelastiche sono tali da garantire a detta composizione un prolungato contatto su superfici corporee normalmente lubrificate da fluidi biologici, quali il distretto oculare, nasale e buccale. Chimicamente il polimero EG56 è un Bis-Methoxy PEG-13 PEG-438/PPG-110 SMDI Copolymer.

Tale composizione è utilizzata per la preparazione di una soluzione oftalmica ad azione antiflogistica, in grado di aderire alla superficie oculare per un tempo sufficiente a che il principio

attivo, la glicirrizina o la sua parte attiva senza zucchero, l'acido beta glicirretico, possa esplicare la propria attività.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è l'impiego della stessa composizione a base di polimero EG56 e glicirrizina per la preparazione di una soluzione nasale/orale ad azione antiflogistica sotto forma di spray o gocce.

INTRODUZIONE

E' nota la capacità della glicirrizina di legare specificamente la proteina HMGB1 che 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 (R. Sakamoto, M. Okano, H. Takena, K. Ohtsuki. Inhibitory effect of glycyrrizin on the phosphorylation and DNA-binding abilities of High Mobility Group proteins 1 and 2 in vitro. *Biol. Pharm. Bull.* 24(8) 906-911 (2001); L.Mollica et al. Glycyrrizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities. *Chemistry & Biology* 14,431-441). L'HMGB1 liberata va a legarsi a dei recettori presenti sulla membrana plasmatica di varie cellule (RAGE, TLR2, TLR4, TLR9)

e questo legame provoca l'attivazione della risposta immunitaria e la liberazione di citochine pro-infiammatorie (Oppenheim, J.J.; Yang, D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses. *Curr. Opin. Immunol.* 17, 359-365 (2005); Bianchi, M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J. Leukoc. Biol.* 81, 1-5 (2007)).

FONDAMENTI DELL'INVENZIONE

Il presente trovato è stato messo a punto a seguito di uno studio in via di pubblicazione condotto dal prof. Alberto Chiarugi e dal suo gruppo, che ha evidenziato per la prima volta la presenza della proteina HMGB1 nel fluido lacrimale di pazienti affetti da infiammazione della congiuntiva o delle palpebre. .

Allo stato attuale non risultano esistere soluzioni oftalmiche contenenti sali e/o esteri di acido glicerretico in associazione con un polimero termosensibile in accordo con le rivendicazioni che seguono.

SCOPO DELL'INVENZIONE

Compito dell'invenzione è quello di trattare le patologie infiammatorie dell'occhio quali congiuntiviti, blefariti e cheratiti con una sostanza naturale, la glicirrizina, che sequestra

meccanicamente la proteina HMGB1 rilasciata nello spazio extracellulare, senza esercitare un'azione farmacologica, immunologica o metabolica.

Un secondo compito dell'invenzione è quello di utilizzare le doti di un polimero innovativo che permette alla sostanza naturale di rimanere a lungo nel distretto oculare per sfruttarne al massimo i benefici, riducendo drasticamente il suo assorbimento e allontanando quindi qualunque problema di tossicità. Si consideri che con percentuali al di sopra dello 0,75% in peso, l'acido 18 Beta-Glicirretico già si aggrega spontaneamente in micelle: con una percentuale del 5% in peso e l'aggiunta del polimero EG56, la composizione rientra quindi a tutti gli effetti fra i dispositivi medici secondo la normativa europea.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Il distretto oculare è soggetto ~~di~~ ad infiammazioni di diverso tipo, tra cui le più comuni sono: congiuntivite, blefarite, dacriocistiti, cheratiti, scleriti, episcleriti, uveiti. Il trattamento di queste patologie mediante applicazione nel sacco congiuntivale di soluzioni oftalmiche ad azione anti-infiammatoria presenta delle limitazioni dovute ad una peculiarità del distretto oculare

stesso, ovvero il fatto che la superficie dell'occhio è ricoperta dal film lacrimale.

Il liquido lacrimale è formato per il 98% circa da acqua e per il 2% da sostanze varie, tra le quali predomina il cloruro di sodio. Inoltre, nel liquido lacrimale è presente il lisozima, un componente la cui azione battericida conferisce al liquido un certo potere disinfettante, a salvaguardia del globo oculare dalle infezioni microbiche. La produzione del liquido lacrimale, da parte delle omonime ghiandole, avviene ininterrottamente, assolvendo così a tre importanti funzioni:

1. lavare il globo oculare, mantenendolo sempre terso e pulito dal pulviscolo atmosferico e da minuscoli corpuscoli estranei, con conseguente nitidezza della visione oculare;
2. umettare in permanenza il globo oculare, che altrimenti sarebbe destinato ad ~~irruvidirsi~~ andare incontro a secchezza a contatto con l'aria;
3. contrasta l'attecchimento dei microbi patogeni sul globo oculare, riducendone la possibilità di infezioni.

Due fattori importanti ed ineliminabili possono diminuire l'efficacia delle soluzioni oftalmiche

comunemente utilizzate per umettare e lubrificare la superficie oculare, quali ad esempio le cosiddette lacrime artificiali:

- la lacrimazione riflessa (che determina una ulteriore diluizione della soluzione stessa);
- l'ammiccamento riflesso creato dalla applicazione del collirio nel sacco congiuntivale.

Studi (AGGIUNGERE BIBLIOGRAFIA) dimostrano che dopo 90 secondi dall'applicazione nel sacco congiuntivale di soluzioni oftalmiche diverse, quali la soluzione fisiologica, una soluzione con alcol polivinilico e una soluzione con metilcellulosa, sono stati trovati solo:

- 3% di soluzione fisiologica,
- 5% di soluzione di alcol polivinilico,
- 10% di soluzione di metilcellulosa.

Secondo gli studi, il BUT (Break Up Time = tempo di rottura del film lacrimale), - dopo instillazione di lacrime artificiali- può incrementare e rimanere stabile fino a 120 minuti.

Da ciò si evince che, nella formulazione di un prodotto sotto forma di soluzione oftalmica da instillare nell'occhio, è assolutamente fondamentale,

ai fini dell'attività del prodotto stesso, prolungare il contatto per un tempo sufficiente perché il principio attivo possa esplicare la propria attività.

Sul mercato esistono diverse preparazioni oftalmiche a base di sostanze viscoelastiche in grado di aumentare la permanenza del collirio sulla superficie dell'occhio. In particolare vengono utilizzati materiali polimerici che, aumentando la viscosità delle preparazioni, prolungano il tempo di ritenzione oculare favorendo l'assorbimento del farmaco, oppure ad effetto cosiddetto mucoadesivo, ovvero in grado di aumentare il tempo di residenza del farmaco senza che la preparazione presenti un aumento sensibile della viscosità. Le sostanze più comunemente utilizzate a questo scopo sono: derivati della cellulosa (MC, HEC, HPC, CMC, HPMC), alcol polivinilico (PVA), polivinilpirrolidone (PVP), acido ialuronico, acidi poliacrilici (Carbopol[®], Carbomer[®]), gomme naturali (TSP[®]). Alcuni esempi fra le tante preparazioni contenenti tali sostanze già in commercio sono: Vistagan[®] (Levobunolo, PVA 1.4%, Allergan), Pilocarpina 2% Plus[®] (pilocarpina, metilcellulosa 0.5%, Allergan), Pilotonina[®] (pilocarpina, HPMC 0.33%, Farmila), Piroftal[®] (piroxicam, PVP, Bruschetti), Visumetazone[®]

(desametazone, CMC 0.5%, Pharmec), Tobradex® (tobramicina e desametazone, HEC, Alcon), Pilogel® (pilocarpina, Carbopol 940 3.5%, Alcon).

Il limite di utilizzo di queste sostanze è spesso dato dalla concentrazione, infatti non è possibile aumentare la concentrazione al di sopra di certi valori poiché si ottengono dei gel viscosi, difficili da sterilizzare a mezzo della filtrazione sterile. Inoltre, soluzioni troppo viscosi possono creare problemi alla visione.

Secondo il presente trovato, è stato sperimentato il polimero termosensibile prodotto e commercializzato sotto la sigla EG56 dalla PolymerExpert, che, sciolto in acqua a temperatura ambiente, produce una soluzione limpida poco viscosa e facilmente filtrabile a livello industriale. Questo polimero è in grado di cambiare reversibilmente il proprio stato fisico in seguito ad un cambiamento di temperatura. In particolare, la soluzione della presente composizione, quando portata alla temperatura corporea come avviene per contatto con la superficie oculare, aumenta la propria viscosità aderendo alla superficie stessa per un tempo molto più prolungato.

Chimicamente, detto polimero è un Bis-Methoxy

PEG-13 PEG-438/PPG-110 SMDI Copolymer (EG56).

Costituisce pertanto un primo oggetto della presente invenzione una formulazione farmaceutica contenente in combinazione:

- il polimero termosensibile EG56 avente la formula chimica sopraindicata, solubile in soluzione acquosa ed in grado di aumentare la propria viscosità quando portato alla temperatura corporea, in grado di aderire ad una superficie corporea per un tempo sufficiente perché si abbia efficacia terapeutica;

- e acido glicirrizico (glicirrizina) e/o glicirretico e/o un loro sale e/o estere, sostanza dotata di note proprietà antiinfiammatorie

per la preparazione di soluzioni oftalmiche ad azione antiflogistica, in grado di aderire alla superficie oculare per un tempo sufficiente a che il principio attivo possa esplicare la propria attività, impedendone l'assorbimento.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è l'impiego della stessa composizione a base di polimero EG56 e glicirrizina, per la preparazione di una soluzione acquosa stabile per applicazione nasale/orale, sotto forma di spray o gocce.

Grazie alla presenza di EG56 che aumenta la propria viscosità a contatto con la superficie

corporea interessata viene rallentato il drenaggio della soluzione applicata dalla superficie interessata ad opera del normale fluido biologico (liquido lacrimale, saliva, muco nasale), e aumenta di conseguenza la biodisponibilità del farmaco.

L'acido glicirrizico utilizzato nella presente invenzione è ampiamente noto sia in campo alimentare che farmaceutico. In particolare, l'uso farmaceutico è documentato solo in alcuni paesi asiatici, quale il Giappone. L'acido glicirrizico si ottiene dalla radice di liquirizia, la quale è nota nell'uso da oltre 4000 anni sia come addolcente in alimenti e bevande sia come aromatizzante in gomme e sigarette; è stata talvolta 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. L'uso più comune riguarda lo sfruttamento dell'attività antiinfiammatoria.

L'acido glicirrizico (o glicirrizina) è un triterpene glucosidico e insieme al suo aglicone, l'acido 18- β -glicirretico, un triterpene pentaciclico appartenente alla serie delle β -amirin, rappresenta l'estratto più importante ottenuto dalla radice di liquirizia. Sia l'acido glicirrizico che il suo

aglicone, l'acido 18- β -glicirretico, presentano un ampio range di attività tra cui le più note sono l'attività antinfiammatoria, antiulcera, antiallergica, antiossidante, antivirale. In Giappone, ad esempio, l'acido glicirrizico è utilizzato per via endovenosa per il trattamento dell'epatite cronica B e C.

L'acido glicirrizico si presenta sotto forma di due stereoisomeri, ovvero lo stereoisomero α e lo stereoisomero β . L'acido α -glicirrizico è più solubile in acqua e tende a formare dei gel, mentre il β -glicirrizico è di sapore dolce e presenta uno spettro più ampio per quanto riguarda le attività fisiologiche. Sono noti diversi derivati dell'acido glicirrizico, in particolare esteri, ammidi e sali, per i quali è stato riscontrato un aumento delle attività antinfiammatorie.

La struttura dell'acido 18- β -glicirretico è simile a quella del cortisone: entrambe le molecole sono piatte e simili alle posizioni 3 ed 11. Inizialmente l'attività antinfiammatoria è stata collegata a questa somiglianza, tuttavia studi successivi hanno dimostrato un diverso meccanismo d'azione, presumibilmente connesso alla capacità della glicirrizina stessa di interagire con la

proteina HMGB1.

Studi recenti descrivono il ruolo svolto dalla proteina HMGB1 nella patogenesi di disturbi oculari. Aumentati livelli di HMGB1 extracellulare sono stati riscontrati nel vitreo e nella membrana epiretinale di pazienti affetti da retinopatia diabetica o vitreoretinopatia (Pachydaki et al Upregulation of RAGE and its ligands in proliferative retinal disease. *Exp. Eye Res* 82, 807-815 (2006)). Inoltre, si riscontra un aumento dei livelli di HGMB1 di circa 70 volte nel vitreo di pazienti affetti da endoftalmiti. In condizioni fisiologiche, in un modello sperimentale di ratto il livello della proteina non è misurabile nell'umor acqueo mentre aumenta considerevolmente in caso di uveoretiniti (Arimura et al. High mobility group box 1 protein in endophtalmitis. *Graef's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 246, 1053 - 1058, 2008). Il contenuto di HMGB1 nel vitreo aumenta anche in soggetti con distacco della retina (Arimura et al Intraocular expression and release of high mobility group box 1 protein in retinal detachment. *Laboratory Investigation* 89, 278-287, 2009). Tutte queste evidenze indicano un ruolo attivo della proteina HMGB1 in patologie infiammatorie e degenerative dell'occhio.

Esistono varie possibilità per bloccare il segnale pro-infiammatorio della proteina HMGB1, o attraverso un blocco del rilascio della proteina stessa o attraverso una competizione a livello recettoriale, ma entrambi i processi potrebbero comportare o effetti collaterali notevoli (nel primo caso) o difficoltà di selettività recettoriale (nel secondo caso).

La strategia seguita dagli inventori è stata quella di cercare di sequestrare l'HMGB1 una volta rilasciata nei tessuti in maniera da prevenirne il legame con i recettori. In particolare è stato approfondito lo studio del meccanismo d'azione dell'acido glicirrizico nel legare l'HMGB1 e quindi la sua capacità di bloccare i segnali proinfiammatori della proteina stessa.

Per meglio descrivere tale meccanismo l'inventore ha introdotto ed utilizza un nuovo termine, "flogolitico" per indicare un'azione antinfiammatoria svolta dall'acido glicirrizico attraverso un meccanismo che è diverso da quello farmacologico, immunologico o metabolico.

Come già accennato, studi recenti hanno dimostrato la capacità della glicirrizina di riconoscere e legare l'HMGB1, bloccando di

conseguenza gli effetti pro-infiammatori della proteina stessa (Mollica et al Glycyrrhizin binds to high-mobility group box 1 protein and inhibits its cytokine activities. *Chem. Biol.* 14, 431-441, 2007). Gli stessi studi hanno dimostrato che è la porzione triterpenica della glicirrizina, ovvero l'acido 18-beta-glicirretico, responsabile del riconoscimento specifico sulla superficie dell' HMGB1.

Nel corso della ricerca effettuata a supporto della presente domanda, l'affinità dell'acido 18-beta-glicirretico per l'HMGB1 è stata misurata in maniera specifica mediante un saggio di tipo ELISA. In questo saggio, l'aggiunta di acido 10-beta-glicirretico e HMGB1 ai reattivi del kit ha inibito il legame HMGB1-anticorpo anti-HMGB1 in maniera dipendente dalla concentrazione, con un $IC_{50} = 29 \pm 4$ mM (*i dati relativi saranno oggetto di prossima pubblicazione*). Una volta dimostrata quindi la capacità dell'acido 18-beta-glicirretico di legare la proteina HMGB1, è stato valutato l'effetto dello stesso nel prevenire la risposta infiammatoria causata dalla proteina stessa. In particolare, è stata dimostrata la inibizione della induzione di COX-2 HMGB1-dipendente in monociti umani ottenuti da cellule mononucleari del sangue periferico

pretrattate con HMGB1.

Le figure allegare mostrano i risultati degli esperimenti effettuati ed in particolare

- le Figure 1A e 1B mostrano i livelli di HMGB1 nel fluido lacrimale di soggetti sani e pazienti con congiuntiviti batteriche o allergiche o blefariti;

- le Figure 2A e 2B mostrano rispettivamente la struttura della glicirrizina, con indicati i residui dell'acido glucuronico e la struttura dell'acido 18-beta-glicirretico (aglicone) e l'effetto dell'aglicone sulla quantità di HMGB1 attraverso un saggio ELISA in cui l'aglicone è stato aggiunto o durante le 12 ore di incubazione dell'HMGB1 con il suo anticorpo primario, o dopo tale incubazione insieme all'aggiunta dell'anticorpo secondario;

- la Figura 3A mostra l'effetto dell'acido 18-beta-glicirretico sulla espressione di COX-2 a seguito di stimolazione con HMGB1 1 μ M per 16h, utilizzando β -actina come controllo positivo;

- la Figura 3B mostra l'effetto dell'aglicone sull'aggregazione di monociti umani indotta da HMGB1.

Grazie alle particolari caratteristiche di attività, la glicirrizina e, in particolare, l'acido 18-beta-glicirretico assumono quindi un notevole potenziale terapeutico poiché sono in grado di

interrompere il processo infiammatorio attraverso un meccanismo di sequestro dell'agente propagatore e non attraverso un'inibizione a livello recettoriale.

Risulta pertanto fondamentale prolungare il più possibile il tempo di contatto del principio attivo con il liquido biologico in esame.

Oggetto del presente trovato è quindi la combinazione della glicirrizina e/o suoi sali e/o suoi esteri con il polimero EG56, in grado di garantirne una permanenza sufficientemente lunga sulla superficie interessata, consentendo l'impiego del principio attivo a scopo terapeutico.

Sono stati identificati i possibili distretti di applicazione, che vengono qui di seguito riportati:

- distretto oculare;
- distretto buccale;
- distretto della cavità nasale.

Secondo la presente invenzione, sono stati messi a punto dei prodotti ad effetto antinfiammatorio sotto forma di colliri, spray o gocce nasali e orali, il cui meccanismo di azione è basato sulla capacità della glicirrizina, mantenuta a contatto con la superficie interessata per un tempo sufficientemente lungo, di rimuovere dai fluidi biologici la proteina HMGB1 riducendo se non

addirittura eliminando la flogosi da essa indotta.

ESEMPI

Si riportano qui di seguito esempi di formulazione della composizione oggetto del trovato, fornite unicamente a scopo illustrativo senza limitare in alcun modo l'invenzione.

Formulazione tipo per 100g di soluzione oftalmica:

- acido glicirrizico e/o derivati: 0.5 - 7g
- polimero EG56: 0.5 - 5%
- soluzione tampone a pH 7 - 7.5: qb a 100g
- conservante e/o EDTA: 0.01 - 0.5g
- acqua depurata: qb a 100g

Formulazione tipo per 100g di soluzione nasale/orale sotto forma di spray o gocce:

- acido glicirrizico e/o derivati: 0.5 - 7g
- polimero EG56: 0.5 - 5%
- soluzione tampone a pH 7 - 7.5: qb a 100g
- conservante e/o EDTA: 0.01 - 0.5g
- aroma: qb
- acqua depurata: qb a 100g

In particolare la formulazione della soluzione oftalmica è la seguente:

- acido glicirrizico sale di potassio: 5g
- polimero EG56: 3.5g

- soluzione tampone a pH 7 - 7.5: qb a 100g
- conservante: 0.004 g (?)
- EDTA: 0.1g
- acqua depurata: qb a 100g

In particolare la formulazione della soluzione nasale/orale sotto forma di spray o gocce è la seguente:

- acido glicirrizico sale di potassio: 5g
- polimero EG56: 3.5g
- soluzione tampone a pH 7 - 7.5: qb a 100g
- conservante: 0.1 g
- EDTA: 0.1g
- aroma: 0.1
- acqua depurata: qb a 100g

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione farmaceutica caratterizzata dal fatto di contenere il polimero termosensibile prodotto e commercializzato sotto il nome EG56, corrispondente alla formula chimica Bis-Methoxy PEG-13 PEG-438/PPG-110 SMDI Copolymer, e acido glicirrizico e/o suoi derivati quale principio attivo, per la preparazione di prodotti ad azione antinfiammatoria in soluzione acquosa stabile.

2. Una composizione secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che il principio attivo è un sale e/o estere dell'acido glicirrizico

3. Una composizione secondo la rivendicazione 1 caratterizzata dal fatto che il principio attivo è l'acido 18-Beta-glicirretico e/o suoi sali e/o esteri.

4. Una composizione secondo le rivendicazioni da 1 a 3 caratterizzata dal fatto di essere nella forma tecnica di soluzione oftalmica per il trattamento di cheratiti, blefariti, dacriocistiti, scleriti, episcleriti, uveiti.

5. Una composizione secondo le rivendicazioni da 1 a 3 caratterizzata dal fatto di essere nella forma tecnica di gocce per la disinfezione delle cavità nasali e della bocca.

6. Formulazione tipo per 100 g di soluzione

oftalmica comprendente: acido glicirrizico e/o derivati in un intervallo compreso tra 0.5 - 7 g; polimero EG56 in un intervallo compreso tra 0.5 - 5%; soluzione tampone a pH 7 - 7.5 qb a 100 g; conservante e/o EDTA 0.01 - 0.5 g; acqua depurata qb a 100 g.

7. Formulazione tipo per 100 g di soluzione nasale/orale sotto forma di spray o gocce comprendente: acido glicirrizico e/o derivati in un intervallo compreso tra 0.5 - 7 g; polimero EG56 in un intervallo compreso tra 0.5 - 5%; soluzione tampone a pH 7 - 7.5 qb a 100 g; conservante e/o EDTA 0.01 - 0.5 g; aroma qb; acqua depurata qb a 100g.

8. Formulazione per soluzione oftalmica comprendente: acido glicirrizico sale di potassio 5 g; polimero EG56 3.5 g; soluzione tampone a pH 7-7.5 qb a 100 g; conservante 0.004 g; EDTA 0.1 g; acqua depurata qb a 100 g.

9. Formulazione per soluzione nasale/orale sotto forma di spray o gocce comprendente: acido glicirrizico sale di potassio 5 g; polimero EG56 3.5 g; soluzione tampone a pH 7-7.5 qb a 100 g; conservante 0.1 g; EDTA 0.1 g; aroma 0.1 g; acqua depurata qb a 100 g.

Per la Richiedente,

il Rappresentante.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition, characterized in that it contains the thermosensitive polymer produced and marketed under the tradename EG56, corresponding to the chemical formula bis-methoxy PEG-13 PEG-438/PPG-110 SMDI copolymer, and glycyrrhetic acid and/or its derivatives as active principle, for the preparation of products with anti-inflammatory action in stable aqueous solution.

2. The composition according to Claim 1, characterized in that the active principle is a salt and/or ester of glycyrrhetic acid.

3. The composition according to Claim 1, characterized in that the active principle is 18-beta-glycyrrhetic acid and/or its salts and/or esters.

4. The composition according to Claims 1 to 3, characterized in that it is in the technical form of ophthalmic solution for the treatment of forms of keratitis, blepharitis, dacryocystitis, scleritis, episcleritis, uveitis.

5. The composition according to Claims 1 to 3, characterized in that it is in the technical form of drops for the disinfection of the nasal cavities and of the mouth.

6. A type formulation for 100 g of ophthalmic

solution, comprising: glycyrrhetic acid and/or derivatives in a range of between 0.5 - 7 g; EG56 polymer in a range of between 0.5 - 5%; buffer solution with pH of 7 - 7.5 as required to reach 100 g; preserving agent and/or EDTA in an amount of 0.01 - 0.5 g; purified water as required to reach 100 g.

7. A type formulation for 100 g of nasal/oral solution in the form of spray or drops comprising: glycyrrhetic acid and/or derivatives in a range of between 0.5 - 7 g; EG56 polymer in a range of between 0.5 - 5%; buffer solution with pH of 7 - 7.5 as required to reach 100 g; preserving agent and/or EDTA in an amount of 0.01 - 0.5 g; aroma as required; purified water as required to reach 100 g.

8. A formulation for ophthalmic solution comprising: glycyrrhetic acid potassium salt: 5 g; EG56 polymer: 3.5 g; buffer solution with pH of 7-7.5 as required to reach 100 g; preserving agent: 0.004g; EDTA: 0.1 g; purified water as required to reach 100 g.

9. A formulation for nasal/oral solution in the form of spray or drops comprising: glycyrrhetic acid potassium salt: 5 g; EG56 polymer: 3.5 g; buffer solution with pH of 7-7.5 as required to reach 100 g;

preserving agent: 0.1 g; EDTA: 0.1 g; aroma: 0.1 g;
purified water as required to reach 100 g.

On behalf of the Applicant,

the Representative

Maurizio SARPI

della

Studio FERRARIO

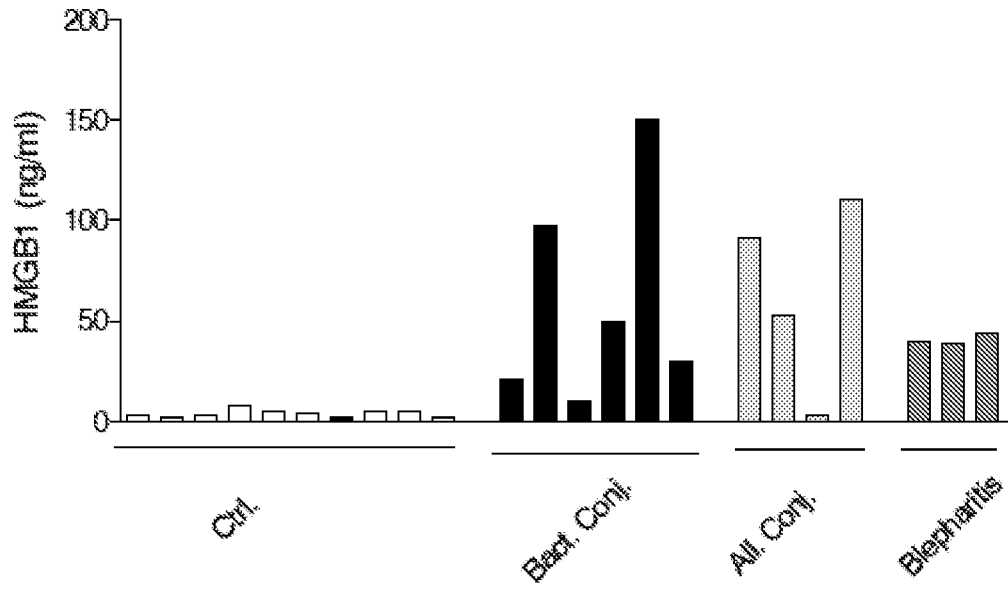


FIG. 1A

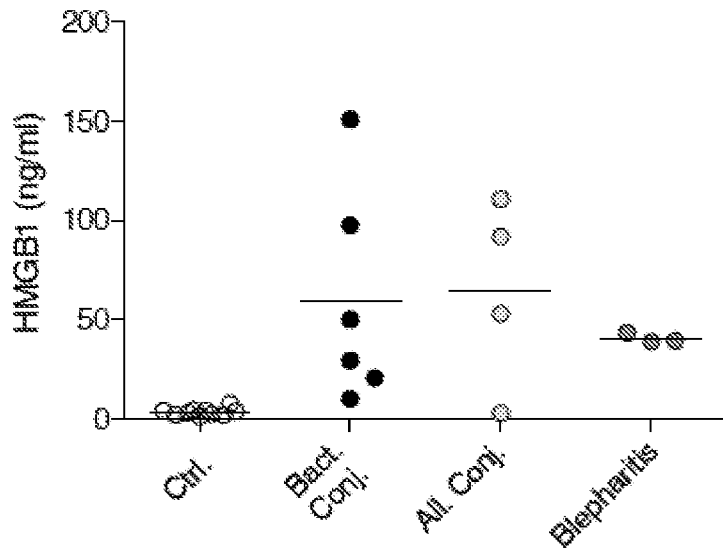


FIG. 1B

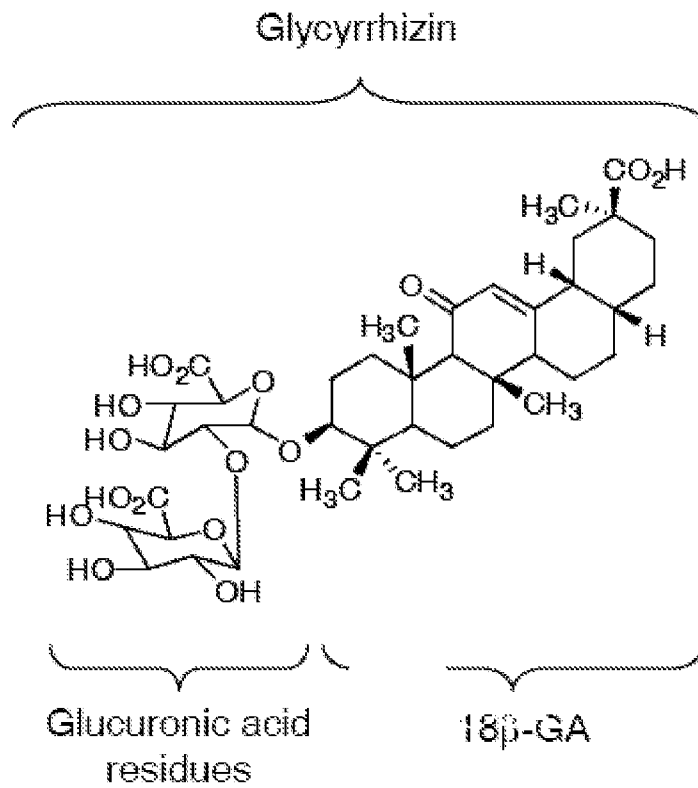


FIG. 2A

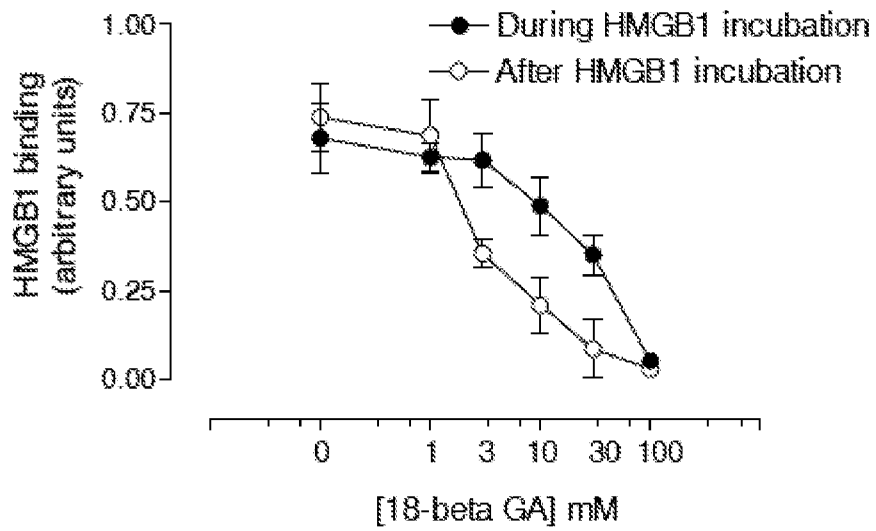


FIG. 2B

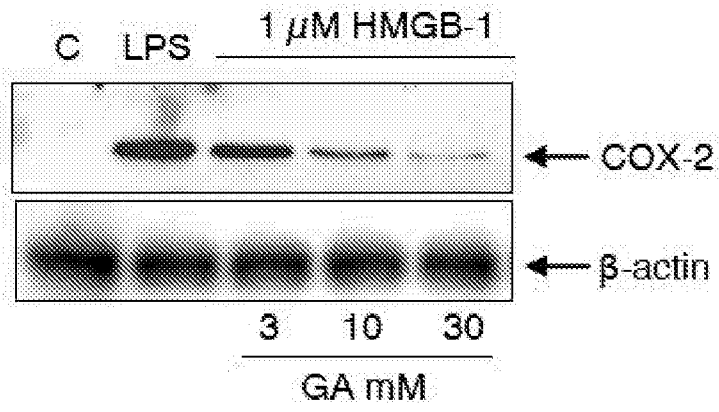


FIG. 3A

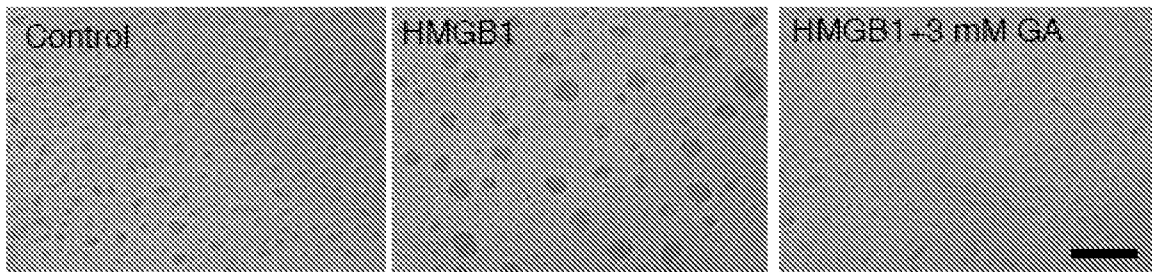


FIG. 3B