

**Traduzione Brevetto Europeo N. EP 2473475 a nome Zynerva Pharmaceuticals, Inc., dal titolo: "USO DI PROFARMACI DEL CANNABIDILOLO NELLA SOMMINISTRAZIONE TOPICA E TRANSDERMICA CON MICROAGHI"**

5

\*\*\*\*\*

**RIFERIMENTO INCROCIATO A DOMANDE CORRELATE**

Questa domanda rivendica il beneficio della domanda di brevetto provvisoria US n. 61/238,524, depositata il 31 Agosto 2009.

**CAMPO**

10 Sono qui descritti sistemi di rilascio del farmaco a microaghi comprendenti: una composizione farmaceutica comprendente principi attivi farmaceutici (ad esempio, profarmaci del cannabidiolo) e matrici a microaghi adatte al rilascio locale e sistemico ad un mammifero, includendo il rilascio transdermico sistemico ed il  
15 del farmaco transdermico o topico a microaghi comprendente una composizione farmaceutica, comprendente un cannabinoide (come profarmaci del cannabidiolo), ed una matrice a microaghi nel trattamento di una malattia che risponde alla terapia con cannabinoide.

**ANTEFATTO**

20 È stato ora trovato che una composizione farmaceutica comprendente un cannabinoide, come cannabidiolo, o un profarmaco di cannabinoide, come un profarmaco del cannabidiolo, può essere somministrata transdermicamente ad un mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una condizione medica che risponde ai cannabinoidi, come disordini legati all'uso di alcol, dolore,  
25 infiammazione e malattie pancreatiche, come cancro del pancreas e pancreatite, attraverso sistemi di rilascio del farmaco transdermici oppure topici. È stato inoltre trovato che sistemi di rilascio del farmaco trasdermici oppure topici a microaghi comprendenti una composizione farmaceutica comprendente un cannabinoide oppure un profarmaco di cannabinoide ed un potenziatore della penetrazione (i.e., co-  
30 solvente) ed una matrice a microaghi possono essere utilizzati per trattare una

condizione medica che risponde ai cannabinoidi, come disordini legati all'uso di alcol, dolore, infiammazione e malattie pancreatiche, come cancro pancreatico e pancreatite. È stato anche trovato che i sistemi di rilascio del farmaco transdermici oppure topici che comprendono una composizione farmaceutica che comprende un  
5 cannabinoide oppure un profarmaco di cannabinoide, una matrice a microaghi ed un COX inibitore, tale che la durata nella quale il poro creato dal microago rimarrà aperto è aumentata, possono essere somministrati ad un mammifero. COX inibitori adatti includono diclofenac ed ibuprofene.

Le composizioni farmaceutiche qui descritte sono adatte all'uso con un gel oppure un  
10 idrogel che contiene un COX inibitore che è stato opzionalmente incorporato in un cerotto. In una forma di realizzazione, il gel o l'idrogel che contengono il COX inibitore che è stato opzionalmente incorporato in un cerotto è distinto dalla composizione farmaceutica che contiene un cannabinoide o un profarmaco di  
15 cannabinoide ed è applicato alla superficie della pelle prima, durante oppure dopo che la pelle è stata trattata con una matrice a microaghi. In un altro aspetto, le composizioni farmaceutiche che comprendono il cannabinoide o il profarmaco di cannabinoide comprendono ulteriormente un COX-inibitore e sono somministrate come gel o idrogel che è stato opzionalmente incorporato in un cerotto che è applicato alla superficie della pelle prima, durante oppure dopo che la pelle è stata  
20 trattata con una matrice a microaghi.

### **Cannabinoidi e Cannabidiolo**

I cannabinoidi, includendo il cannabidiolo ("CBD"), sono stati recentemente trovati utili nel trattamento delle malattie pancreatiche. Per esempio, è stato trovato che il  
25 cannabidiolo è utile nel trattamento della pancreatite acuta e cronica. La pancreatite è largamente nota come una malattia molto dolorosa e può alla fine portare al cancro del pancreas. È stato trovato che il cannabidiolo ha un'attività antinfiammatoria che risulta in una diminuzione del dolore nei casi di pancreatite. Il cancro del pancreas è il quarto più comune cancro fatale negli Stati Uniti e il quinto più prevalente a livello mondiale.

I cannabinoidi, come il tetraidrocannabinolo ed il cannabinoide sintetico WIN 55,212-2, sono stati trovati indurre l'apoptosi delle cellule tumorali pancreatiche *in vitro* ed *in vivo*. Il cannabidiolo ha lo stesso potenziale di causare la stessa cascata che risulta nella morte della cellula tumorale e diminuisce la proliferazione verso la  
5 formazione tumorale laterale.

In aggiunta, l'utilità clinica dei cannabinoidi, includendo cannabidiolo, per fornire analgesia e neuroprotezione, ridurre l'infiammazione, aiutare ad alleviare la nausea e l'emesi, come anche a trattare l'epilessia, i disturbi dell'ansia ed il glaucoma è stata ben riconosciuta. In aggiunta è anche ben noto che il cannabidiolo è privo degli  
10 effetti psicoattivi osservati in molti degli altri cannabinoidi, includendo  $\Delta^9$ -tetraidrocannabinolo, che è attualmente disponibile in una forma di dosaggio orale, venduta con il nome commerciale Marinol<sup>®</sup>.

Il dolore è il sintomo più frequentemente riportato ed è un problema clinico comune con cui si confrontano tutti i clinici. Milioni di persone negli Stati Uniti soffrono di  
15 dolore intenso che, secondo numerosi recenti report, viene cronicamente sottotrattato o gestito in modo inappropriato.

Similmente, milioni di persone soffrono anche di nausea intensa e/o emesi frequente. Inoltre, troppo frequentemente, molti pazienti che soffrono di dolore cronico, sottotrattato o non rintracciabile soffrono anche di mancanza di appetito, nausea e/o emesi  
20 frequente. Questi pazienti rappresentano una sfida clinica maggiore dal momento che non sono capaci di ricevere dosi efficaci di medicinali orali per il dolore, lasciando così il loro dolore inattenuato. I cannabinoidi, includendo il cannabidiolo, sono efficaci nell'alleviare il dolore. Inoltre i cannabinoidi, includendo cannabidiolo, possono ridurre nausea e vomito del paziente, indipendentemente da qualsiasi  
25 sollievo al dolore ottenuto. Così, i cannabinoidi sono particolarmente utili in pazienti che provano nausea e vomito secondari a dolore non trattato o sottotrattato.

Una notevole percentuale della popolazione degli Stati Uniti soddisfa i criteri diagnostici per i disordini legati all'uso di alcol ("AUD"). Il consumo di eccessive  
30 quantità di alcol risulta in una serie complessa di effetti farmacologici che hanno impatto diretto sulla capacità di trattare la condizione.

Questi effetti hanno impatto direttamente sul cervello e includono neurodegenerazione progressiva, funzione esecutiva danneggiata e dipendenza che portano ad effetti negativi indotti dall'astinenza. E' noto che i cannabinoidi, includendo il cannabidiolo, hanno effetti neuroprotettivi, ansiolitici ed anticonvulsivanti, che possono essere efficaci nella prevenzione di ulteriore danno al cervello in persone con AUD, facendo decrescere allo stesso tempo la frequenza di recidive.

Coloro che fanno abuso cronico di cannabis possono sviluppare dipendenza e provare i sintomi dell'astinenza quando cercano di smettere di utilizzare la droga. Collettivamente, la dipendenza da cannabis e l'astinenza sono qui riferite come disordini legati all'uso della cannabis. È noto a coloro che sono esperti nell'arte che i cannabinoidi, includendo il cannabidiolo, sono utili nel trattamento di disordini legati all'uso della cannabis.

La distonia è un disordine neurologico del movimento, avente molte cause note, e caratterizzato da contrazioni muscolari continue, involontarie che causano contorcimenti e movimenti ripetitivi oppure posture anomale. I cannabinoidi si sono mostrati ridurre le contrazioni muscolari caratteristiche di questo disordine.

La patologia eziologica di molte malattie si riferisce a processi infiammatori che sono regolati dal sistema immunitario di un individuo. L'infiammazione può risultare da (1) una risposta immunitaria altrimenti appropriata ad un trauma esterno, come edema cerebrale secondario ad un trauma cranico; (2) una risposta immunitaria iperattiva, come una reazione allergica oppure dermatite; oppure (3) una risposta auto-immune inappropriata, come certe forme di sclerosi multipla, disordini infiammatori intestinali ed artrite. Indipendentemente dalla causa che è alla base dell'infiammazione, è terapeuticamente desiderabile, in queste circostanze, regolare il sistema immunitario e diminuire la risposta infiammatoria. I cannabinoidi si sono mostrati regolare diversi passaggi nella risposta immunitaria e potrebbero mostrare qualche beneficio terapeutico nel trattamento di certe malattie infiammatorie come ad esempio l'artrite psoriasica.

L'artrite reumatoide colpisce approssimativamente 0,5 – 1% della popolazione degli Stati Uniti e le malattie autoimmuni in generale colpiscono più di 20 milioni di americani. Il dolore associato all'artrite reumatoide può essere spesso invalidante. I cannabinoidi sono stati trovati essere utili come trattamento aggiuntivo per l'artrite reumatoide e per il dolore articolare secondario ad altre patologie autoimmuni, come la malattia infiammatoria intestinale, la sclerosi multipla e il lupus eritematoso sistemico.

In aggiunta, i cannabinoidi somministrati transdermicamente sono stati trovati essere utili ad alleviare il dolore ed altre condizioni associate con i tessuti più profondi, come i nervi periferici, i muscoli ed i tessuti sinoviali. Esempi di condizioni associate con i tessuti più profondi che rispondono ai cannabinoidi includono: il dolore periferico neuropatico, includendo ma non essendo limitato al dolore neuropatico periferico associato alla neuropatia diabetica, la spondilite anchilosante, la sindrome di Reiter, la gotta, la condrocalcosi, il dolore articolare secondario a dismenorrea, la fibromialgia, il dolore muscoloscheletrico, le complicazioni post-operatorie neuropatiche, la polimiosite, la tenosinovite acuta non specifica, la borsite, l'epicondilite, l'osteoartrite post-traumatica, l'osteoartrite, l'osteoartrite reumatoide, la sinovite e l'artrite reumatoide giovanile. Quando i cannabinoidi sono somministrati transdermicamente per trattare il dolore e altre condizioni associate con i tessuti più profondi, includendo il dolore neuropatico periferico, può essere utile avere significativi livelli locali e sistemici di cannabinoidi.

In aggiunta ai sopra discussi benefici terapeutici, i cannabinoidi, come il cannabidiolo e i profarmaci del cannabidiolo, presentano una varietà di benefici farmacologici, includendo, ma non essendo limitati ad effetti antinfiammatori, anticonvulsivanti, antipsicotici, antiossidanti, neuroprotettivi, anti-cancro, come il melanoma, ed immunomodulatori.

Dati questi benefici terapeutici sistemici, sarebbe vantaggioso sviluppare una composizione nella quale un cannabinoide, come il cannabidiolo o un profarmaco del cannabidiolo, sia rilasciato sistemicamente per raggiungere concentrazioni plasmatiche terapeuticamente efficaci in un paziente. Tuttavia, forme di dosaggio

orali di cannabinoide, includendo quelle che comprendono il cannabidiolo, devono superare parecchi ostacoli in modo da raggiungere una concentrazione sistemica terapeuticamente efficace. In primo luogo, i cannabinoidi sono generalmente altamente lipofili. La loro limitata solubilità in acqua limita perciò la quantità di  
5 cannabinoide disponibile per l'assorbimento nel tratto gastrointestinale. In secondo luogo, il cannabidiolo, come altri cannabinoidi, subisce un sostanziale metabolismo di primo passaggio quando assorbito dal tratto gastrointestinale umano. Infine, la biodisponibilità orale di qualsiasi prodotto è ancor più diminuita quando un paziente soffre di nausea o emesi, dal momento che o il paziente evita di prendere le sue  
10 medicine per via orale oppure la forma di dosaggio orale non rimane nel tratto gastrointestinale per un periodo di tempo sufficiente a rilasciare l'intera dose e raggiungere una concentrazione terapeutica.

Quindi, in base a quanto sopra, sarebbe desiderabile rilasciare sistemicamente quantità terapeuticamente efficaci di un cannabinoide, come cannabidiolo o un  
15 profarmaco del cannabidiolo, ad un mammifero che lo necessita per il trattamento di una o più condizioni mediche che rispondono ai cannabinoidi, includendo il cancro del pancreas, la pancreatite, il dolore, la nausea o la stimolazione dell'appetito, mediante una via di somministrazione che non dipende dall'assorbimento dal tratto gastrointestinale del mammifero. Una via di somministrazione non-orale per il  
20 rilascio sistemico di cannabidiolo è la somministrazione transdermica.

In aggiunta, l'epidermide ed il derma di molti mammiferi, come umani e porcellini d'India, contengono enzimi che sono capaci di metabolizzare principi attivi farmaceutici che passano attraverso lo strato corneo. Il procedimento metabolico che avviene nella pelle dei mammiferi, come gli umani, può essere utilizzato per  
25 rilasciare quantità farmaceuticamente efficaci di un cannabinoide, come il cannabidiolo, alla circolazione sistemica di un mammifero che ne ha bisogno. Sono qui descritti profarmaci di cannabinoidi, come profarmaci del cannabidiolo, e composizioni comprendenti profarmaci di cannabinoidi che possono essere transdermicamente somministrate ad un mammifero, come un umano, in modo che il  
30 prodotto metabolico risultante dal metabolismo nella pelle è il cannabinoide che è

sistemicamente disponibile per il trattamento di una condizione medica che risponde ad un cannabinoide, per esempio malattie pancreatiche, come la pancreatite o il cancro del pancreas.

5 Sfortunatamente, a causa dell'elevata natura lipofila, il cannabidiolo è scarsamente assorbito attraverso le membrane come la pelle di mammifero, includendo gli umani. Pertanto, il successo di somministrare transdermicamente quantità terapeuticamente efficaci di cannabidiolo ad un mammifero che ne ha bisogno entro un ragionevole lasso di tempo e su un'adatta area superficiale è stato sostanzialmente limitato. WO 2009/018389 descrive la somministrazione transdermica oppure topica di  
10 profarmaci del cannabidiolo per trattare e prevenire malattie e/o disordini. In modo da favorire la somministrazione transdermica, vengono aggiunti potenziatori della permeazione.

### **Microaghi e COX-inibitori**

15 Il potenziamento del rilascio transdermico di un principio attivo farmaceutico mediante l'uso del trattamento a microaghi è diventato un'area importante della ricerca nel campo del rilascio del farmaco transdermico. In aggiunta, microaghi più corti possono essere alternativamente utilizzati per somministrare topicamente un principio attivo farmaceutico per il rilascio locale per trattare condizioni del derma. È stato anche trovato che una composizione farmaceutica comprendente un  
20 cannabinoide o un profarmaco di cannabinoide ed un potenziatore della penetrazione può essere somministrata ad un mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una condizione medica che risponde ai cannabinoidi, includendo disordini legati all'uso di alcol e malattie pancreatiche, come il cancro del pancreas e la pancreatite. Per potenziare il rilascio transdermico o topico dei  
25 cannabinoidi quando somministrati in combinazione con microaghi, sono stati progettati profarmaci di cannabinoidi (ad esempio profarmaci del cannabidiolo) che hanno tipicamente una maggiore solubilità in acqua rispetto alla molecola cannabinoide progenitrice così da trarre vantaggio dai pori acquosi creati dall'uso dei microaghi.

I microaghi sono generalmente considerati essere strutture che sono lunghe tra circa 20  $\mu\text{m}$  e circa 1000  $\mu\text{m}$  capaci di pungere lo strato più esterno dell'epidermide (strato corneo) per creare aperture di larga scala (relativamente alla dimensione del principio attivo che deve essere rilasciato attraverso queste) o pori attraverso i quali uno o più principi attivi possono essere rilasciati. La profondità della penetrazione dei microaghi è sufficiente a potenziare il rilascio transdermico del farmaco ma non è sufficiente a stimolare le estremità del nervo. Perciò, l'uso dei microaghi è indolore. Questo aspetto, come anche il loro uso economico e semplice, fanno di un sistema che incorpora la tecnologia a microaghi un'alternativa attraente per il rilascio transdermico del farmaco.

I principi attivi farmaceutici da rilasciare in combinazione con la tecnologia a microaghi spaziano dai grossi oligonucleotidi all'insulina e composti altamente solubili in acqua. Rispetto ad altri metodi di alterazione fisica della struttura cutanea per favorire il trasporto transdermico, il rilascio mediante microaghi è una tecnica relativamente semplice. I microaghi sono tipicamente microlavorati per aumentare la permeabilità e diminuire la sensibilità cutanea e vengono in varie forme, come polimeri biodegradabili, silicone ed acciaio inossidabile. Vari ricercatori hanno studiato gli effetti della pelle trattata con microaghi sull'aumentata permeazione di composti principalmente solubili in acqua attraverso pori acquosi creati dai microaghi. È stato mostrato che l'utilizzo di microaghi può potenziare la permeazione di molti composti che includono vettori di terapia genica non-virali, desmopressina, insulina e naltrexone. Inoltre, l'applicazione di microaghi si è mostrata essere indolore rispetto all'ago ipodermico con calibro 26.

L'efficacia dei microaghi è dipendente dalla durata di tempo in cui i pori creati dai microaghi nello strato corneo rimangono sufficientemente aperti e "non-rimarginati". È durante questo tempo che il rilascio potenziato del principio attivo può continuare. Recentemente ci sono state molte determinazioni della durata di vita e vitalità del poro mediante un numero di esperimenti che coinvolgono la perdita d'acqua transepidermica, la visualizzazione al microscopio e l'analisi farmacocinetica. La perdita d'acqua transepidermica ("TEWL") misura la velocità alla quale l'acqua se

ne va dalla pelle. I valori TEWL sono comunemente misurati in pelli danneggiate per determinare la perdita di acqua nel tempo come una funzione della riparazione della pelle. Utilizzando un evaporimetro, uno strumento che misura la perdita di acqua, si possono determinare il danneggiamento o i cambiamenti nella morfologia della pelle, mediante un aumento nella velocità di perdita d'acqua rispetto alla pelle "normale". È stato mostrato che le letture TEWL sono una valida misurazione per osservare lo stato della barriera di permeabilità.

Coperture occlusive, come cerotti oppure idrogel (che possono essere opzionalmente incorporati in un cerotto) possono essere utilizzati per mantenere i pori creati dai microaghi. Quando una matrice a microaghi veniva posizionata sulla pelle e rimossa senza essere stata trattata con un cerotto occlusivo, la pelle guariva rapidamente e le letture TEWL ritornavano a livelli di base entro 30 minuti. Invece è stato dimostrato che in un ambiente occlusivo, i pori creati dai microaghi rimanevano aperti per almeno 48 – 72 ore. Allo stesso modo, la visualizzazione al microscopio dopo colorazione ha rivelato che i pori erano presenti fino a 72 ore. In porcellini d'India senza peli trattati con 6- $\beta$ -naltrexolo cloridrato è stato osservato un significativo potenziamento della vitalità nel poro da microago per 48 ore dopo esposizione ed occlusione con microaghi, rispetto alla pelle non trattata. È stato anche mostrato che i livelli terapeutici di naltrexone ( $2,5 \pm 1,1$  ng/mL) sono stati raggiunti quando un gel di naltrexone cloridrato al 16% è stato somministrato a 6 volontari umani sani dopo pretrattamento con microaghi. Inoltre, è stato osservato che quando veniva utilizzato in combinazione con microaghi, concentrazioni di naltrexone allo stato stazionario venivano raggiunte entro due ore e queste restavano per 48 ore. Questi risultati indicano che l'applicazione con microaghi alla pelle fornisce una via di rilascio alternativa alla via di rilascio orale, iniettabile e transdermica tradizionale passiva.

Anche con l'uso di tecniche occlusive (ad esempio, un cerotto che può eventualmente avere un idrogel incorporato all'interno) in combinazione con pori generati dai microaghi, è ciò nonostante desiderabile estendere ulteriormente la durata di vita dei pori creati dai microaghi. Tale aumento nella durata di apertura dei pori può corrispondere ad un aumento nell'intervallo attraverso il quale le dosi

vengono somministrate. Detto altrimenti, aumentando la durata dell'apertura dei pori, è possibile ridurre la frequenza con cui un principio attivo deve essere somministrato. Le riduzioni nella frequenza di dosaggio hanno un impatto positivo sull'accettazione e la compliance del paziente. Così, sarebbe desiderabile potenziare ulteriormente la vitalità dei pori creati dai microaghi in modo da aumentare la velocità, la durata e l'entità di rilascio transdermico di un principio attivo farmaceutico.

È stato trovato che la velocità e l'entità dell'assorbimento transdermico di cannabinoide possono essere migliorate mediante la somministrazione di un cannabinoide (ad esempio cannabidiolo) o di un profarmaco di cannabinoide (ad esempio, un profarmaco del cannabidiolo) ed opzionalmente un potenziatore di penetrazione oppure un co-solvente e/o un COX inibitore, in composizioni farmaceutiche in combinazione con matrici a microaghi. È stato ulteriormente scoperto che ottimizzando gli eccipienti della composizione, si possono somministrare il cannabinoide o il profarmaco di cannabinoide, in combinazione con una matrice a microaghi, con un programma che incoraggia la compliance del paziente, mediante la riduzione della frequenza di dosaggio ad una o due volte al giorno o perfino ad una volta o due volte la settimana.

Concordemente, ci sarebbe un significativo progresso nell'arte con lo sviluppo di un sistema di rilascio transdermico comprendente composizioni farmaceutiche, comprendenti un cannabinoide (ad esempio cannabidiolo) o un profarmaco di cannabinoide (ad esempio, un profarmaco del cannabidiolo), ed una matrice a microaghi nel trattamento di condizioni che rispondono ai cannabinoidi. Un ulteriore avanzamento sarebbe lo sviluppo di un sistema di rilascio transdermico comprendente una composizione farmaceutica, comprendente un cannabinoide (ad esempio cannabidiolo) od un profarmaco di cannabinoide (ad esempio un profarmaco del cannabidiolo) e una matrice a microaghi nel trattamento di (i) pancreatite acuta; (ii) pancreatite cronica; (iii) cancro del pancreas; (iv) dolore; (v) infiammazione oppure (vi) disordini legati all'uso di alcol.

### **Rilascio topico**

In aggiunta ai benefici della somministrazione sistemica di cannabinoidi discussi sopra, i cannabinoidi, includendo il cannabidiolo e i profarmaci del cannabidiolo, sono stati trovati avere benefici localizzati dalla somministrazione topica. Per esempio, cannabinoidi somministrati topicamente sono stati trovati essere utili  
5 nell'alleviare dolore ad altre condizioni che si originano presso oppure vicino alla superficie della pelle, includendo ma non essendo limitati a, dolore associato a nevralgia post-erpetica, fuoco di Sant'Antonio, scottature, cheratosi attinica, piaghe ed ulcere della cavità orale, dolore da post-episiotomia, psoriasi, prurito, dermatite da contatto, eczema, dermatite bollosa erpetiforme, dermatite esfoliativa, micosi  
10 fungoide, pemfigo, eritema multiforme severo (ad esempio sindrome di Steven-Johnson), dermatite seborroica, melanoma e artrite psoriasica. E' stato anche trovato che la somministrazione topica di cannabinoidi, includendo cannabidiolo, può inibire la crescita dei capelli.

In modo da ottenere questi benefici locali, può essere vantaggioso per il  
15 cannabinoide, (ad esempio cannabidiolo) o un profarmaco del cannabinoide (ad esempio, un profarmaco del cannabidiolo) penetrare lo strato corneo ma non essere assorbito sistemicamente. In tale caso, il cannabinoide (ad esempio cannabidiolo) o il profarmaco del cannabinoide (ad esempio un profarmaco del cannabidiolo) si concentrerebbe nella pelle e/o nell'unità pilosebacea, massimizzando così il suo  
20 effetto locale. L'effetto locale non solo aumenta il potenziale beneficio terapeutico, ma diminuisce la frequenza e la severità di effetti collaterali che sono associati alla somministrazione sistemica del cannabinoide dal momento che la quantità di composto attivo che circola nel paziente è ridotta. Il cannabinoide (ad esempio cannabidiolo) o il profarmaco del cannabinoide (ad esempio un profarmaco del  
25 cannabidiolo) possono essere incorporati in una composizione con una porzione attiva aggiuntiva che è capace di migliorare l'aspetto e/o l'idratazione della pelle.

Concordemente, un significativo progresso nell'arte si verificherebbe con lo sviluppo di un sistema di rilascio topico del farmaco che comprende una composizione farmaceutica comprendente un cannabinoide (ad esempio cannabidiolo) oppure un  
30 profarmaco di cannabinoide (ad esempio un profarmaco del cannabidiolo) e una

matrice a microaghi nel trattamento di una condizione che risponde alla terapia cannabinoide.

### **RIASSUNTO**

L'invenzione è definita dalle rivendicazioni annesse.

5 Sono qui descritti sistemi di rilascio del farmaco a microaghi adatti alla somministrazione transdermica e topica comprendenti una composizione farmaceutica comprendente un profarmaco del cannabidiolo e una matrice a microaghi. Sono anche qui descritti metodi di utilizzo di un sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico a microaghi per la somministrazione di  
10 composizioni farmaceutiche comprendenti un profarmaco del cannabidiolo ed una matrice a microaghi nel trattamento di malattie nei mammiferi.

Alcune forme di realizzazione alternative includono anche l'uso di un idrogel come parte del sistema di rilascio del farmaco.

15 Altre forme di realizzazione, oggetti, caratteristiche e vantaggi verranno esposti nella descrizione dettagliata delle forme realizzative che segue, e in parte saranno chiari dalla descrizione oppure potranno essere appresi dalla pratica dell'invenzione rivendicata. Questi oggetti e vantaggi saranno compresi e conseguiti mediante i procedimenti e le composizioni qui descritte e rivendicate. Il riassunto di cui sopra è stato fatto con l'intento che venga considerato come una breve e generale sintesi di  
20 alcune forme di realizzazione qui descritte, è fornito a solo beneficio e per convenienza del lettore, e non è inteso limitare in alcun modo lo scopo al quale le annesse rivendicazioni sono legittimamente intitolate.

### **BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI**

25 La figura 1 mostra il profilo di permeazione cumulativo del CBD totale (equivalenti di cannabidiolo totali rilasciati sotto forma di cannabidiolo e/o profarmaci ALL00179 ed ALL00180) da ALL00179 (n=5) in una soluzione donatrice di ddH<sub>2</sub>O al 100% attraverso pelle di maiale dello Yucatan trattata con microaghi.

### **DESCRIZIONE**

30 Mentre la presente invenzione può essere realizzata in varie forme, la descrizione sotto riportata delle diverse forme realizzative è effettuata con l'intento che la

presente descrizione venga considerata come un'esemplificazione dell'oggetto rivendicato, e non è intesa limitare le rivendicazioni annesse alle specifiche forme di realizzazione illustrate. Le intestazioni utilizzate nel corso di questa descrizione sono fornite solo per convenienza e non devono essere interpretate come limitare le rivendicazioni in qualsiasi modo. Le forme realizzative illustrate sotto qualsiasi intestazione possono essere combinate con forme di realizzazione illustrate secondo qualsiasi altra intestazione. Le forme realizzative qui descritte sono inclusive oppure esclusive di altre forme di realizzazione.

### **Sistemi di rilascio del farmaco transdermico e topico.**

Una forma di realizzazione qui descritta include sistemi di rilascio del farmaco transdermici o topici a microaghi comprendenti una matrice a microaghi ed una composizione farmaceutica, in cui la composizione farmaceutica comprende un profarmaco del cannabidiolo. In un'altra forma di realizzazione, il sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico a microaghi comprende una matrice a microaghi ed una composizione farmaceutica, in cui la composizione comprende un profarmaco del cannabidiolo ed un COX inibitore. Ancora in un'altra forma di realizzazione, il sistema di rilascio transdermico oppure topico a microaghi comprende una matrice a microaghi ed una composizione farmaceutica, dove la composizione comprende un profarmaco del cannabidiolo e un potenziatore di penetrazione oppure un co-solvente. Ancora in un'altra forma di realizzazione, il sistema di rilascio transdermico oppure topico a microaghi comprende una matrice a microaghi ed una composizione farmaceutica dove la composizione comprende un profarmaco del cannabidiolo, un COX inibitore ed un potenziatore di penetrazione o un co-solvente.

In una forma di realizzazione qui descritta, il sistema di rilascio transdermico oppure topico del farmaco a microaghi comprende una composizione farmaceutica ed una matrice a microaghi. In un'altra forma di realizzazione qui descritta, per somministrazione del sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico si intende che la composizione farmaceutica è applicata o somministrata alla pelle di un mammifero in combinazione con la matrice a microaghi. Come qui utilizzato con "in

combinazione con” si intende l’uso prima, l’uso dopo oppure l’uso simultaneo. Per esempio, per somministrazione di un sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico comprendente una composizione farmaceutica in combinazione con una matrice a microaghi si intende che la composizione farmaceutica può essere somministrata prima della somministrazione della matrice a microaghi, dopo la somministrazione della matrice a microaghi, oppure simultaneamente alla somministrazione della matrice a microaghi.

In un’altra forma di realizzazione qui descritta, il sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico a microaghi qui descritto comprende una composizione farmaceutica comprendente un profarmaco del cannabidiolo in combinazione con una matrice a microaghi per il trattamento di una malattia o di una condizione che risponde ad un cannabinoide.

In un’altra forma di realizzazione qui descritta, il sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico a microaghi qui descritto comprende una composizione farmaceutica comprendente un profarmaco del cannabidiolo incorporato in un idrogel che viene utilizzato in combinazione con una matrice a microaghi.

In un’altra forma di realizzazione qui descritta, il sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico a microaghi qui descritto comprende una composizione farmaceutica comprendente un profarmaco del cannabidiolo incorporato in un idrogel che è utilizzato in combinazione con una matrice a microaghi per il trattamento di una malattia o di una condizione che risponde ad un cannabinoide.

In un’altra forma di realizzazione, il sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico a microaghi consiste essenzialmente in una matrice a microaghi e una composizione farmaceutica in cui la composizione farmaceutica consiste essenzialmente di un profarmaco del cannabidiolo ed opzionalmente consiste inoltre essenzialmente di un COX inibitore e/o di un potenziatore di penetrazione (i.e., un co-solvente).

In un’altra forma di realizzazione, il sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico a microaghi consiste in una matrice a microaghi ed una composizione farmaceutica in cui la composizione farmaceutica consiste in un profarmaco del

cannabidiolo e opzionalmente consiste inoltre in un COX inibitore e/o un potenziatore di penetrazione (i.e., un co-solvente).

#### Cannabinoidi, Cannabidiolo e Profarmaci del Cannabidiolo

5 Come qui utilizzato, “cannabinoide” include qualsiasi composto che interagisce con un recettore cannabinoide e diversi mimetici cannabinoidi, includendo, ma non essendo limitati a certi analoghi del tetraidropirano (ad esempio delta-9-tetraidrocannabinolo; delta-8-tetraidrocannabinolo, 6,6,9-trimetil-3-pentil-6H-dibenzo[b,d]piran-1-olo; 3-(1,1-dimetileptil)-6,6a,7,8,10,10a-esaidro-1-idrossi-6,6-dimetil-9H-dibenzo[b,d]piran-9-one; (-)-(3S,4S), 7-idrossi-delta-6-tetraidrocannabinol-1,1-dimetileptil; (+)-(3S,4S), 7-idrossi-delta-6-tetraidrocannabinol-1,1-dimetileptil; 11-idrossi-delta-9-tetraidrocannabinolo ed acido delta-8-tetraidrocannabinol-11-oico); certi analoghi della piperidina (ad esempio, (-)-(6S,6aR,9R,10aR)-5,6,6a,7,8,9,10,10a-ottaidro-6-metil-1-3-[(R)-1-metil-4-fenil-butossi]-1,9-fenantridindiol 1-acetato), certi analoghi amminoalchilindolici (ad esempio, (R)-(+)-[2,3-diidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)-pirrolo[1,2,3-de]-1,4-benzossazin-6-il]-1-naftalenil-metanone), certi analoghi con anello piranico aperto (ad esempio, 2-[3-metil-6-(1-metiletetil)-2-cicloesen-1-il]-5-pentil-1,3-benzendiolo e 4-(1,1-dimetileptil)-2,3'-diidrossi-6'alpha-(3-idrossipropil)-1',-2',3',4',5',6'-esaidro-bifenile), e loro sali farmaceuticamente accettabili, solvati, metaboliti (ad esempio  
10  
15  
20 metaboliti cutanei) e precursori metabolici (ad esempio profarmaci).

Come qui utilizzato “cannabidiolo” si riferisce al cannabidiolo; a profarmaci del cannabidiolo; a derivati del cannabidiolo farmaceuticamente accettabili, includendo sali farmaceuticamente accettabili del cannabidiolo; e a derivati del cannabidiolo. Come qui utilizzato con “profarmaco del cannabidiolo” si intende un composto che  
25 subisce una conversione chimica a cannabidiolo, attraverso un procedimento metabolico o di altro tipo all'interno del corpo del mammifero che riceve il composto. Il termine “profarmaco del cannabidiolo” include anche la base libera, l'acido libero, il sale, l'estere, l'idrato, l'anidro, l'ammide, l'enantiomero, l'isomero, il tautomero, il polimorfo o il derivato di un composto che subisce una conversione

chimica a cannabidiolo, attraverso il procedimento metabolico o altrimenti entro il corpo del mammifero che riceve il composto.

In una forma di realizzazione qui descritta, il cannabinoide o miscela di cannabinoidi, è ottenuto dall'estratto da una fonte naturale, come una pianta del genere *cannabis* (ad esempio *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* e *Cannabis ruderalis*). In una forma di realizzazione alternativa, il cannabinoide o miscela di cannabinoidi risulta da reazioni chimiche sintetiche. La sintesi del cannabidiolo può essere trovata in Petilka et al., Helv. Chim. Acta, 52:1102 (1969) e in Mechoulam et al., J. Am. Chem. Soc., 87:3273 (1965). In un'altra forma di realizzazione, il cannabinoide o la miscela di cannabinoidi è ottenuto dall'estratto da una fonte naturale come ad esempio piante dal genere *cannabis* e non come risultato di reazioni chimiche sintetiche. In ancora un'altra forma di realizzazione, il cannabinoide o la miscela di cannabinoidi risulta da reazioni chimiche sintetiche e non dall'estratto di una fonte naturale, come ad esempio piante dal genere *cannabis*.

Un cannabinoide può essere in qualsiasi forma adatta alla somministrazione ad un mammifero come sotto forma di base libera, acido libero, sale, idrato, anidro, enantiomero, isomero, tautomero, polimorfo, o simili, purché la forma del cannabinoide sia terapeuticamente attiva oppure subisca una conversione all'interno oppure all'esterno del corpo ad una forma terapeuticamente attiva del cannabinoide.

“Sali farmaceuticamente accettabili”, oppure “sali”, includono i sali di una molecola progenitrice, come un cannabinoide o un profarmaco di cannabinoide, adatti alla somministrazione ad un mammifero ed includono quelli preparati dagli acidi formico, acetico, propionico, succinico, glicolico, gluconico, lattico, malico, tartarico, citrico, ascorbico, glucuronico, maleico, fumarico, piruvico, aspartico, glutammico, benzoico, antranilico, mesilico, stearico, salicilico, p-idrossibenzoico, fenilacetico, mandelico, embonico, metansolfonico, etansolfonico, benzensolfonico, pantotenico, toluensolfonico, 2-idrossietansolfonico, sulfanilico, cicloesilamminosolfonico, algenico, beta-idrossibutirrico, galattarico e galatturonico. La seguente lista di sali farmaceuticamente accettabili non è intesa essere esaustiva ma solamente illustrativa poiché una persona esperta nell'arte apprezzerà che

possono essere preparati altri sali farmaceuticamente accettabili di un cannabinoide e di profarmaci di un cannabinoide.

In una forma di realizzazione, i sali di addizione acida sono preparati dalle forme della base libera utilizzando metodologie convenzionali che coinvolgono reazioni della base libera con un acido adatto. Acidi adatti per preparare i sali di addizione acida includono sia acidi organici, ad esempio, acido formico, acido acetico, acido propionico, acido glicolico, acido piruvico, acido ossalico, acido malico, acido malonico, acido succinico, acido maleico, acido fumarico, acido tartarico, acido citrico, acido benzoico, acido cinnamico, acido mandelico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido p-toluensolfonico, acido salicilico, e simili, sia acidi inorganici, ad esempio acido cloridrico, acido bromidrico, acido solforico, acido nitrico, acido fosforico e simili. La seguente lista di acidi organici ed inorganici non è intesa essere esaustiva, ma solamente illustrativa poichè una persona esperta nell'arte apprezzerà che possono essere utilizzati altri acidi per creare sali farmaceuticamente accettabili di profarmaci del cannabidiolo.

In ancora altre forme di realizzazione, i sali basici sono sali di metalli alcalini, ad esempio sale di sodio.

In un'altra forma di realizzazione, il cannabinoide è sostanzialmente esente da impurezze. Come qui utilizzato con "sostanzialmente esente da impurezze" deve essere inteso che le impurezze, includendo qualsiasi cannabinoide non inteso da essere somministrato in una quantità terapeuticamente efficace, sono presenti in una quantità in peso della composizione di meno di circa 10%, meno di circa 5%, meno di circa 4%, meno di circa 3%, meno di circa 2%, meno di circa 1%, meno di circa 0,1%.

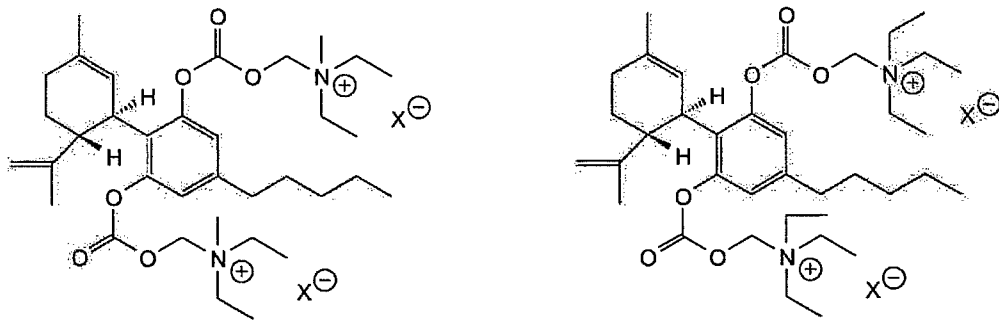
Come qui utilizzato "profarmaco" si riferisce a un composto che subisce una conversione chimica, attraverso un procedimento metabolico o altrimenti all'interno del corpo del mammifero che riceve il composto, in una sua forma attiva che ha effetti terapeutici. Come qui utilizzati, i termini "cannabidiolo" oppure "profarmaco del cannabidiolo" sono utilizzati intercambiabilmente, in modo tal che qualsiasi

forma di realizzazione nella quale è utilizzato il cannabidiolo, può anche essere utilizzata con uno o più profarmaci del cannabidiolo.

I profarmaci del cannabidiolo che portano un sostituito alchilammino oppure dialchilammino nella catena laterale sono utilizzati nella forma di sali di tetralchilammonio. Per esempio, un estere dialchilamminico può essere utilizzato  
5 nella forma di estere di trialchilammonio. Queste entità chimiche separate includono un controione derivato da acidi farmaceuticamente accettabili.

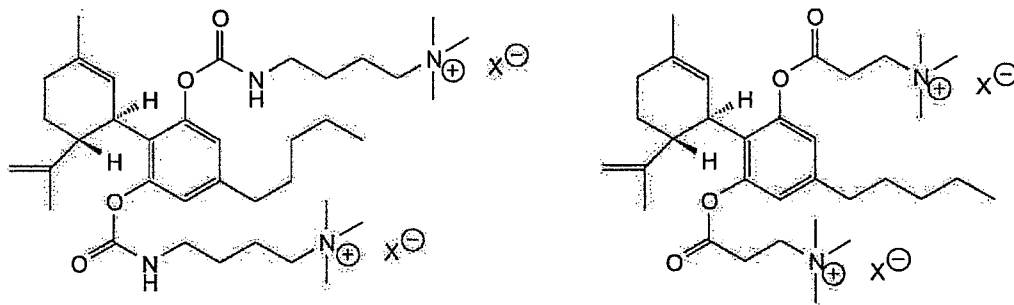
Il profarmaco del cannabidiolo è scelto dal gruppo comprendente:

10

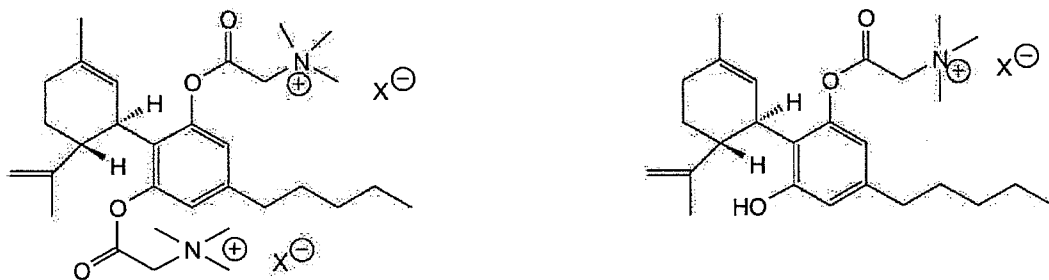


15

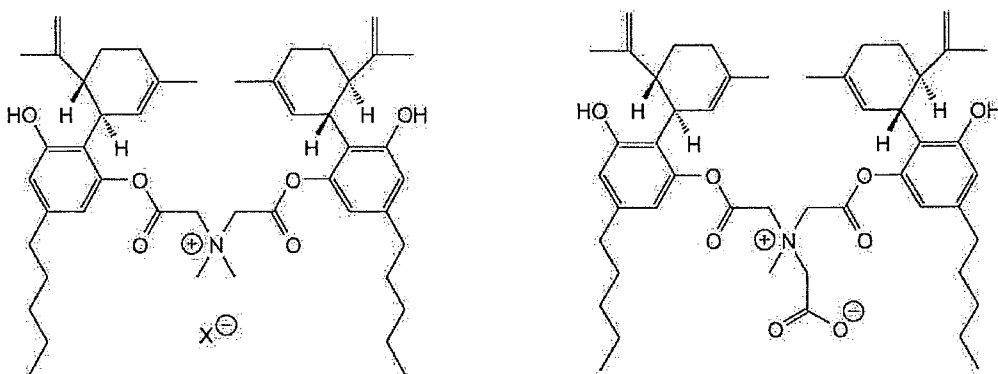
20



25



30



e

in cui X è un controione derivato da acidi farmaceuticamente accettabili.

In un'ulteriore forma di realizzazione, uno o più profarmaci del cannabidiolo possono essere utilizzati con oppure al posto di cannabidiolo o di altri cannabinoidi nelle composizioni farmaceutiche e nei sistemi di rilascio del farmaco qui descritti.

In una forma di realizzazione aggiuntiva, un profarmaco del cannabidiolo può essere utilizzato con oppure al posto del cannabidiolo o di altri cannabinoidi nel metodo di somministrazione del cannabidiolo ad un mammifero qui descritto.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte comprendono un profarmaco del cannabidiolo in una quantità totale in peso della composizione di da circa 0,1% fino a circa 95%. Per esempio, la quantità di un profarmaco del cannabidiolo in peso della composizione farmaceutica può essere circa 0,1%, circa 0,2%, circa 0,3%, circa 0,4%, circa 0,5%, circa 0,6%, circa 0,7%, circa 0,8%, circa 0,9%, circa 1%, circa 1,1%, circa 1,2%, circa 1,3%, circa 1,4%, circa 1,5%, circa 1,6%, circa 1,7%, circa 1,8%, circa 1,9%, circa 2%, circa 2,1%, circa 2,2%, circa 2,3%, circa 2,4%, circa 2,5%, circa 2,6%, circa 2,7%, circa 2,8%, circa 2,9%, circa 3%, circa 3,1%, circa 3,2%, circa 3,3%, circa 3,4%, circa 3,5%, circa 3,6%, circa 3,7%, circa 3,8%, circa 3,9%, circa 4%, circa 4,1%, circa 4,2%, circa 4,3%, circa 4,4%, circa 4,5%, circa 4,6%, circa 4,7%, circa 4,8%, circa 4,9%, circa 5%, circa 5,1%, circa 5,2%, circa 5,3%, circa 5,4%, circa 5,5%, circa 5,6%, circa 5,7%, circa 5,8%, circa 5,9%, circa 6%, circa 6,1%, circa 6,2%, circa 6,3%, circa 6,4%, circa 6,5%, circa 6,6%, circa 6,7%, circa 6,8%, circa 6,9%, circa 7%, circa 7,1%, circa 7,2%, circa 7,3%, circa 7,4%, circa 7,5%, circa 7,6%, circa 7,7%, circa 7,8%, circa 7,9%, circa 8%, circa 8,1%, circa 8,2%, circa 8,3%, circa 8,4%, circa 8,5%, circa 8,6%, circa 8,7%, circa 8,8%, circa 8,9%, circa 9%, circa 9,1%, circa 9,2%, circa 9,3%, circa 9,4%, circa 9,5%, circa 9,6%, circa 9,7%, circa 9,8%, circa 9,9%, circa 10%, circa 11%, circa 12%, circa 13%, circa 14%, circa 15%, circa 16%, circa 17%, circa 18%, circa 19%, circa 20%, circa 25%, circa 30%, circa 35%, circa 40%, circa 45%, circa 50%, circa 55%, circa 60%, circa 65%, circa 70%, circa 75%, circa 80%, circa 85%, circa 90% oppure circa 95%.

A scopo illustrativo, le composizioni farmaceutiche qui descritte possono comprendere una quantità totale di profarmaco del cannabidiolo in peso di da circa 1% fino a circa 10%; da circa 2% fino a circa 10%; da circa 3% fino a circa 10%; da circa 4% fino a circa 10%; da circa 5% fino a circa 10%; da circa 6% fino a circa 10%; da circa 7% fino a circa 10%; da circa 8% fino a circa 10%; da circa 9% fino a circa 10%; da circa 1% fino a circa 9%; da circa 2% fino a circa 9%; da circa 3% fino a circa 9%; da circa 4% fino a circa 9%; da circa 5% fino a circa 9%; da circa 6% fino a circa 9%; da circa 7% fino a circa 9%; da circa 8% fino a circa 9%; da circa 1% fino a circa 8%; da circa 2% fino a circa 8%; da circa 3% fino a circa 8%; da circa 4% fino a circa 8%; da circa 5% fino a circa 8%; da circa 6% fino a circa 8%; da circa 7% fino a circa 8%; da circa 1% fino a circa 7%; da circa 2% fino a circa 7%; da circa 3% fino a circa 7%; da circa 4% fino a circa 7%; da circa 5% fino a circa 7%; da circa 6% fino a circa 7%; da circa 1% fino a circa 6%; da circa 2% fino a circa 6%; da circa 3% fino a circa 6%; da circa 4% fino a circa 6%; da circa 5% fino a circa 6%; da circa 1% fino a circa 5%; da circa 2% fino a circa 5%; da circa 3% fino a circa 5%; da circa 4% fino a circa 5%; da circa 1% fino a circa 4%; da circa 2% fino a circa 4%; da circa 3% fino a circa 4%; da circa 1% fino a circa 3%; da circa 2% fino a circa 3%; oppure da circa 1% fino a circa 2%.

In una forma di realizzazione alternativa, le composizioni farmaceutiche qui descritte comprendono un profarmaco del cannabidiolo che può essere incorporato in un idrogel. Opzionalmente, un potenziatore della penetrazione (i.e., un co-solvente) oppure un COX inibitore possono anche essere incorporati nell'idrogel. Il cannabinoide oppure il profarmaco di cannabinoide comprende circa 0,1%, circa 0,2%, circa 0,3%, circa 0,4%, circa 0,5%, circa 0,6%, circa 0,7%, circa 0,8%, circa 0,9%, circa 1%, circa 1,1%, circa 1,2%, circa 1,3%, circa 1,4%, circa 1,5%, circa 1,6%, circa 1,7%, circa 1,8%, circa 1,9%, circa 2%, circa 2,1%, circa 2,2%, circa 2,3%, circa 2,4%, circa 2,5%, circa 2,6%, circa 2,7%, circa 2,8%, circa 2,9%, circa 3%, circa 3,1%, circa 3,2%, circa 3,3%, circa 3,4%, circa 3,5%, circa 3,6%, circa 3,7%, circa 3,8%, circa 3,9%, circa 4%, circa 4,1%, circa 4,2%, circa 4,3%, circa 4,4%, circa 4,5%, circa 4,6%, circa 4,7%, circa 4,8%, circa 4,9%, circa 5%, circa

5,1%, circa 5,2%, circa 5,3%, circa 5,4%, circa 5,5%, circa 5,6%, circa 5,7%, circa 5,8%, circa 5,9%, circa 6%, circa 6,1%, circa 6,2%, circa 6,3%, circa 6,4%, circa 6,5%, circa 6,6%, circa 6,7%, circa 6,8%, circa 6,9%, circa 7%, circa 7,1%, circa 7,2%, circa 7,3%, circa 7,4%, circa 7,5%, circa 7,6%, circa 7,7%, circa 7,8%, circa 7,9%, circa 8%, circa 8,1%, circa 8,2%, circa 8,3%, circa 8,4%, circa 8,5%, circa 8,6%, circa 8,7%, circa 8,8%, circa 8,9%, circa 9%, circa 9,1%, circa 9,2%, circa 9,3%, circa 9,4%, circa 9,5%, circa 9,6%, circa 9,7%, circa 9,8%, circa 9,9%, circa 10%, circa 11%, circa 12%, circa 13%, circa 14%, circa 15%, circa 16%, circa 17%, circa 18%, circa 19%, circa 20%, circa 21%, circa 22%, circa 23%, circa 24%, circa 25%, circa 26%, circa 27%, circa 28%, circa 29%, circa 30%, circa 31%, circa 32%, circa 33%, circa 34%, circa 35%, circa 36%, circa 37%, circa 38%, circa 39%, circa 40%, circa 41%, circa 42%, circa 43%, circa 44%, circa 45%, circa 46%, circa 47%, circa 48%, circa 49%, circa 50%, circa 55%, circa 60%, circa 65%, circa 70%, circa 75%, circa 80%, circa 85%, circa 90% o circa 95% in peso dell'idrogel.

#### 15 Matrici a microaghi

Come qui utilizzato, il termine “vitalità del poro” si riferisce a pori, fori oppure canali creati dall'entrata di uno o più microaghi nella pelle di un mammifero che necessita della somministrazione transdermica di un principio attivo farmaceutico e la durata del periodo di vita in cui i risultanti pori rimangono sufficientemente aperti oppure “non rimarginati” permettendo in tal modo il rilascio transdermico di un principio attivo farmaceutico che deve essere rilasciato sistemicamente oppure localmente, per cui l'intervallo di dosaggio tra i trattamenti con microaghi può essere prolungato.

25 Come qui utilizzato il termine “microago” o “matrice a microaghi” si riferisce a qualsiasi apparato, struttura, attrezzatura, strumento, materiale, mezzo oppure meccanismo utilizzato per creare vie di trasporto su scala di micron nell'epidermide di un mammifero. Come qui utilizzati, i termini “microago” e “matrice a microaghi” sono intercambiabili.

30 Le composizioni farmaceutiche qui descritte, ed opzionalmente incorporate in un idrogel, sono adatte per l'uso in un sistema di rilascio transdermico oppure topico del

farmaco in combinazione con microaghi che creano vie di trasporto su scala di micron. I microaghi forniscono un mezzo minimamente invasivo per trasportare molecole all'interno e/o attraverso la pelle per il rilascio locale oppure sistemico di un principio attivo farmaceutico. I canali oppure i pori creati da una matrice a microaghi sono estremamente piccoli a livello clinico. Tuttavia, poiché i canali o i pori sono di ordini di grandezza più larghi anche rispetto alle macromolecole, tali canali oppure pori hanno mostrato di aumentare significativamente la permeabilità della pelle.

I microaghi possono essere pieni oppure cavi e sono fatti con molti materiali biocompatibili, includendo silicone, polimeri biodegradabili e acciaio inossidabile. Microaghi pieni possono essere utilizzati per la creazione di canali o pori nella pelle, seguita dall'applicazione di un cerotto transdermico alla superficie della pelle. Alternativamente, microaghi solidi possono essere prima ricoperti con un principio attivo farmaceutico e quindi inseriti nella pelle. I microaghi cavi possono anche essere utilizzati per facilitare la permeazione attiva attraverso il foro nel microago e nella pelle. *Si veda, ad esempio*, Prausnitz, Microneedles for transdermal drug delivery, Adv. 56 Drug. Deliv. Rev. 581 – 587 (2004), per una rassegna di alcune delle tecnologie a microaghi adatte all'uso in diverse forme realizzative dell'invenzione rivendicata qui descritte.

Numerosi studi hanno dimostrato che i microaghi pieni possono aumentare la permeabilità della pelle fino a quattro ordini di grandezza per composti che variano in dimensione da piccole molecole a proteine a nanoparticelle. Henry et al., Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery, 87 J. Pharm. Sci. 922-925 (1998); McAllister et al., Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: fabrication methods and transport studies, 100 Proc. Nat'l Acad. Sci. 13755-13760 (2003); Lin et al., Transdermal delivery of antisense oligonucleotides with microprojection patch (Macroflux) technology, 18(12) Pharm. Res. 1787-1793 (2001); e Cormier et al., Transdermal delivery of desmopressin using a coated microneedle array patch system, 97 J. Control. Release. 503-511 (2004). Microaghi cavi hanno mostrato di

rilasciare macromolecole come l'insulina. Si veda McAllister, Proc. Nat'l Acad. Sci. 13755-13760; Martanto et al., Transdermal delivery of insulin using microneedles in vivo, 21 Pharm. Res. 947-952 (2004). L'inserimento dei microaghi in volontari  
5 liscia applicata alla pelle o alla "sensazione di un pezzo di nastro" applicato alla pelle. Kaushik et al., Lack of pain associated with microfabricated microneedles, 92 Anesth. & Analg. 502-504 (2001).

Dispositivi a microaghi adatti all'uso con i composti e le composizioni qui descritte possono essere trovati nei precedenti riferimenti come pure nella domanda di  
10 brevetto statunitense n. 11/812,249, pubblicata come US 2008-0008745 A1 il 10 gennaio 2008.

In una forma di realizzazione, cerotti adesivi a microaghi solidi possono essere fabbricati per l'inserimento nella pelle. In un altro aspetto, geometrie fisse a  
15 microaghi possono essere tagliate in fogli di acciaio inossidabile di 75  $\mu\text{m}$  di spessore (Trinity Brand Industries, SS 304; McMaster-Carr, Atlanta, GA., USA) utilizzando un laser infrarosso (Resonetics Maestro, Nashua, NH, USA) e possono essere quindi manualmente piegate perpendicolari al piano del loro substrato metallico. Per un migliore inserimento ed adesione dei cerotti alla pelle, si possono  
20 assemblare matrici a microaghi in cerotti adesivi. L'adesivo servirebbe a tenere i microaghi fermamente contro la pelle compensando la non corrispondenza meccanica tra il tessuto flessibile della pelle ed il substrato a microaghi rigido. I cerotti a microaghi possono essere assemblati in una cappa a flusso laminare per la pulizia e quindi sterilizzati utilizzando ossido di etilene (AN 74j, Andersen Sterilizers, Haw River, NC, USA) prima dell'utilizzo.

25 In un'altra forma di realizzazione, le matrici a microaghi possono essere fabbricate per produrre cerotti che contengono 50 microaghi disposti in una matrice 5x10 di microaghi. In una forma di realizzazione, microaghi individuali adatti possono essere di circa 620  $\mu\text{m}$  in lunghezza, circa 160  $\mu\text{m}$  in larghezza alla base, e meno di circa 1  $\mu\text{m}$  in raggio di curvatura alla punta.

30 **Composizioni farmaceutiche**

Come qui utilizzato “composizione farmaceutica” include qualsiasi unguento, crema, soluzione, sospensione, lozione, pasta, gel, idrogel, spray, schiuma, solido oppure olio che può essere creato oppure formato ed utilizzato per somministrare un profarmaco del cannabidiolo ad un mammifero, da solo oppure in combinazione con microaghi.

Come qui utilizzati, i termini “gel” oppure “simil-gel” possono essere utilizzati intercambiabilmente.

Il termine “eccipienti” qui indica qualsiasi sostanza, che non sia essa stessa un agente terapeutico, che può essere utilizzata in una composizione per il rilascio di un principio attivo farmaceutico ad un soggetto oppure combinata con un principio attivo farmaceutico (ad esempio per creare una composizione farmaceutica) per migliorare le sue proprietà di movimentazione oppure di immagazzinamento oppure per permettere oppure facilitare la formazione di una unità di dosaggio della composizione (ad esempio la formazione di un idrogel che può essere opzionalmente incorporato in un cerotto). Eccipienti includono, a fine illustrativo e non limitativo, leganti, disintegranti, esaltatori del gusto, solventi, agenti addensanti oppure gelificanti (e qualsiasi agente neutralizzante, se necessario), potenziatori della penetrazione, agenti solubilizzanti, agenti umettanti, antiossidanti, lubrificanti emollienti, sostanze aggiunte per mascherare oppure neutralizzare un odore, fragranza oppure gusto sgradevole, sostanze aggiunte per migliorare l’aspetto oppure la consistenza della composizione e sostanze utilizzate per formare idrogel. Qualsiasi di questi eccipienti possono essere utilizzati in qualsiasi forma di dosaggio in accordo alla presente descrizione. Le classi di eccipienti precedenti non sono intese essere esaustive ma solamente illustrative, poichè una persona esperta del ramo capirebbe che possono essere utilizzati tipi e combinazioni aggiuntivi di eccipienti per raggiungere gli scopi desiderati per il rilascio del profarmaco del cannabidiolo.

Le composizioni farmaceutiche qui descritte sono adatte per la somministrazione transdermica oppure topica. In una forma di realizzazione, il sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico a microaghi comprende una matrice a microaghi ed una composizione farmaceutica, in cui la composizione farmaceutica comprende

un profarmaco del cannabidiolo che è stato opzionalmente incorporato in un idrogel. In ulteriori forme di realizzazione, la composizione farmaceutica può comprendere un COX inibitore che è stato opzionalmente incorporato in un idrogel. In ulteriori forme di realizzazione, la composizione farmaceutica può opzionalmente  
5 ulteriormente comprendere uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili come solventi, co-solventi, agenti addensanti, neutralizzanti, agenti solubilizzanti, agenti umettanti, potenziatori della penetrazione, lubrificanti, emollienti, antiossidanti, sostanze aggiunte per mascherare o neutralizzare un odore, fragranze o gusti sgradevoli e sostanze aggiunte per migliorare l'aspetto oppure la consistenza della  
10 composizione. In una forma di realizzazione ulteriore, la composizione farmaceutica può essere parte di, oppure incorporata in, un idrogel.

#### COX inibitori

È stato trovato che certi composti possono essere somministrati ai mammiferi per prevenire oppure ridurre la biosintesi di prostaglandine nei mammiferi mediante  
15 l'inibizione della produzione di prostaglandina G/H sintasi che è anche nota come cicloossigenasi oppure COX. Ci sono due forme di cicloossigenasi, la cicloossigenasi-1 (COX-1) e la cicloossigenasi 2 (COX-2). Come qui utilizzato, il termine "COX inibitore" include quei composti che (i) inibiscono primariamente oppure esclusivamente l'enzima COX-1; (ii) inibiscono primariamente oppure  
20 esclusivamente l'enzima COX-2; e (iii) quei composti che inibiscono entrambi gli enzimi COX-1 e COX-2 (i.e., inibitori non specifici).

Inibitori COX-1, COX-2 e COX non specifici sono tutti adatti all'uso nelle composizioni, nei sistemi di rilascio del farmaco e nei metodi qui descritti.

Esempi di COX inibitori adatti per l'uso in varie forme di realizzazione qui descritte  
25 includono: aspirina, diflunisal, olsalazina, salsalato, sulfasalazina, acetamminofene, indometacina, sulindac, etodolac, acido mefenamico, meclofenamato, acido flufenamico, tolmetin, ketorolac, diclofenac, ibuprofene, naprossene, fenoprofene, ketoprofene, flurbiprofene, oxaprozin, piroxicam, meloxicam, nabumetone, celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, valdecoxib,  
30 nimesulide, mofezolac, SC-560, FR122047 e DuP-697. COX inibitori aggiuntivi

possono essere trovati in Merck Index, Thirteenth Ed., The Physicians Desk Reference, 58<sup>th</sup>Ed., e Goodman and Gilman, "The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed.

5 Forme farmaceuticamente accettabili di un COX inibitore includono quelle che sono adatte per la somministrazione transdermica oppure topica ad un mammifero. I COX inibitori qui descritti possono essere in qualsiasi forma adatta per la somministrazione transdermica oppure topica ad un mammifero. Come sotto forma di una base libera, di un acido libero, di un sale, di un estere, di un idrato, di un anidro, di un enantiomero, di un isomero, di un tautomero, di un polimorfo, di un  
10 derivato o simili.

I sali farmaceuticamente accettabili di un COX inibitore includono sali adatti alla somministrazione ad un mammifero ed includono quelli preparati dagli acidi formico, acetico, propionico, succinico, glicolico, gluconico, lattico, malico, tartarico, citrico, ascorbico, glucuronico, maleico, fumarico, piruvico, aspartico,  
15 glutammico, benzoico, antranilico, mesilico, stearico, salicilico, p-idrossibenzoico, fenilacetico, mandelico, embonico, metansolfonico, etansolfonico, benzensolfonico, pantotenico, toluensolfonico, 2-idrossietansolfonico, sulfanilico, cicloesilamminosolfonico, beta-idrossibutirrico, galattarico e galatturonico. La seguente lista di sali farmaceuticamente accettabili non è intesa essere esaustiva ma  
20 solamente illustrativa poichè un esperto del ramo apprezzerrebbe che possono essere preparati altri sali farmaceuticamente accettabili di un COX inibitore.

In una forma di realizzazione, sali di addizione acida possono essere preparati dalle forme della base libera attraverso una reazione di una base libera con un acido adatto. Acidi adatti per preparare sali di addizione acida di COX inibitori includono sia acidi  
25 organici, ad esempio, acido acetico, acido propionico, acido glicolico, acido piruvico, acido ossalico, acido malico, acido malonico, acido succinico, acido maleico, acido fumarico, acido tartarico, acido citrico, acido benzoico, acido cinnamico, acido mandelico, acido metansolfonico, acido etansolfonico, acido p-toluensolfonico, acido salicilico e simili, sia acidi inorganici, ad esempio acido cloridrico, acido bromidrico,  
30 acido solforico, acido nitrico, acido fosforico e simili. La seguente lista di acidi

organici ed inorganici non è intesa essere esaustiva, ma solamente illustrativa poichè un esperto del ramo apprezzerrebbe che possono essere utilizzati altri acidi per creare sali farmaceuticamente accettabili di un COX inibitore. In altre forme di realizzazione, un sale di addizione acida è riconvertito alla base libera per  
5 trattamento con una base adatta. Ancora in altre forme di realizzazione, i sali basici sono sali di metalli alcalini, ad esempio, sale sodico.

Una forma di realizzazione qui descritta è un sistema di rilascio del farmaco transdermico oppure topico a microaghi, che include una composizione farmaceutica comprendente un profarmaco del cannabidiolo e un primo COX inibitore e una  
10 matrice a microaghi che è disposta in modo da penetrare la pelle di un mammifero che necessita del rilascio transdermico oppure topico del cannabinoide per trattare una condizione medica. In altre forme di realizzazione, il COX inibitore è un COX-1 inibitore. In un'ulteriore forma di realizzazione, il COX inibitore è un COX-2 inibitore. In un'altra forma di realizzazione, il COX inibitore è sia un COX-1 che un  
15 COX-2 inibitore (i.e, un COX inibitore non specifico). In una ulteriore forma di realizzazione, il COX inibitore può essere in qualsiasi forma farmaceuticamente accettabile (ad esempio sali, esteri, profarmaci, ecc.). L'uso di un COX inibitore in combinazione con microaghi è descritto nella domanda di brevetto US n. 12/325,919.

#### Potenziatori di penetrazione e co-solventi

20 In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica può comprendere uno o più agenti che potenziano la penetrazione o co-solventi per il rilascio transdermico oppure topico. Un potenziatore di penetrazione è un eccipiente che aiuta nella diffusione del principio attivo attraverso lo strato corneo. Molti potenziatori di penetrazione funzionano anche come co-solventi che sono ritenuti aumentare  
25 l'attività termodinamica oppure la solubilità del cannabinoide nella composizione e potenziare il rilascio del farmaco attraverso i fori oppure i pori creati dai microaghi. I potenziatori della penetrazione sono anche noti come acceleranti, adiuvanti, oppure promotori dell'assorbimento. Un potenziatore di penetrazione adatto per l'uso nelle composizioni farmaceutiche e nei metodi qui descritti dovrebbe: (i) essere altamente  
30 potente, con uno specifico meccanismo d'azione; (ii) mostrare una rapida insorgenza

dopo la somministrazione; (iii) avere una durata d'azione prevedibile, (iv) avere sulla pelle solo effetti non-permanenti oppure reversibili; (v) essere chimicamente stabile; (vi) non avere o avere effetti farmacologici minimi; (vii) essere fisicamente e chimicamente compatibile con gli altri componenti della composizione; (viii) non avere odore; (ix) non avere colore; (x) essere ipoallergenico; (xi) non essere irritante; (xii) non essere fototossico; (xiii) non essere comedogenico; (xiv) avere un parametro di solubilità che si avvicina a quello della pelle ( $10,5 \text{ cal/cm}^3$ ); (xv) essere prontamente disponibile; (xvi) non essere costoso; ed (xvii) essere atto ad essere formulato in composizioni farmaceutiche per il rilascio topico oppure transdermico di un principio attivo farmaceutico.

Molte classi di composti chimici, con vari meccanismi di azione, possono essere utilizzate come potenziatori della penetrazione. Sono messi in evidenza esempi non limitanti di agenti che potenziano la penetrazione, molti dei quali sono anche adatti co-solventi. I solfossidi, come il dimetilsolfossido e il decilmetilsolfossido, possono essere utilizzati come agenti che potenziano la penetrazione.

Il dimetilsolfossido potenzia la penetrazione in parte aumentando la fluidità lipidica e promuovendo la partizione del farmaco. Invece, il decilmetilsolfossido aumenta la penetrazione mediante reazione con proteine nella pelle che cambia la conformazione delle proteine, cosa che risulta nella creazione di canali acquosi.

Un'altra classe di potenziatori di penetrazione sono gli alcanoni, come N-eptano, N-ottano, N-nonano, N-decano, N-undecano, N-dodecano, N-tridecano, N-tetradecano ed N-esadecano. Si ritiene che gli alcanoni potenzino la penetrazione di un principio attivo per alterazione dello strato corneo. Una classe ulteriore di potenziatori della penetrazione sono gli alcanoli alcoli, come etanolo, propanolo, butanolo, 2-butanolo, pentanolo 2-pentanolo, esanolo, ottanolo, nonanolo, decanolo e benzil alcol. Gli alcanoli alcoli a basso peso molecolare, i.e., quelli con 6 o meno carboni, possono potenziare la penetrazione in parte agendo come agenti solubilizzanti, mentre alcoli più idrofobici possono aumentare la diffusione mediante estrazione di lipidi dallo strato corneo. Una ulteriore classe di potenziatori della penetrazione sono gli alcoli grassi, quali alcol oleilico, alcol caprilico, alcol decilico, alcol laurilico, alcol 2-

laurilico, alcol miristilico, alcol cetilico, alcol stearilico, alcol oleilico, alcol linoleilico ed alcol linolenilico. I polioli, includendo glicole propilenico, glicole polietilenico, glicole etilenico, glicole dietilenico, glicole trietilenico, glicole dipropilenico, glicerolo, propandiolo, butandiolo, pentandiolo, esantriolo, glicole propilenico monolaurato e glicole dietilenico monometil etere (transcutol), possono pure potenziare la penetrazione. Alcuni polioli, come propilen glicole, possono funzionare come potenziatori di penetrazione mediante solvatazione dell'alfa-cheratina e occupazione dei siti dei legami ad idrogeno, riducendo in tal modo la quantità di legame attivo-tessuto.

Un'altra classe di potenziatori di penetrazione sono le ammidi, includendo urea, dimetilacetammide, dietiltoluammide, dimetilformammide, dimetilottammide, dimetildecammide ed urea ciclica biodegradabile (ad esempio, 1-alchil-4-imidazolin-2-one). Le ammidi hanno diversi meccanismi per aumentare la penetrazione. Per esempio, alcune ammidi, come l'urea, aumentano l'idratazione dello strato corneo, agiscono come cheratolitici e creano canali di diffusione idrofilici. Invece, altre ammidi, come la dimetilacetammide e la dimetilformammide, aumentano la partizione alla cheratina a basse concentrazioni, mentre aumentano la fluidità lipidica e rompono l'involucro lipidico a concentrazioni maggiori. Un'altra classe di agenti che potenziano la penetrazione sono i derivati pirrolidonici, come 1-metil-2-pirrolidone, 2-pirrolidone, 1-lauril-2-pirrolidone, 1-metil-4-carbossi-2-pirrolidone, 1-esil-4-carbossi-2-pirrolidone, 1-lauril-4-carbossi-2-pirrolidone, 1-metil-4-metossicarbonil-2-pirrolidone, 1-esil-4-metossicarbonil-2-pirrolidone, 1-lauril-4-metossicarbonil-2-pirrolidone, N-metil-pirrolidone, N-cicloesilpirrolidone, N-dimetilamminopropil-pirrolidone, N-cocoalchilpirrolidone ed N-segoalchilpirrolidone, come anche derivati pirrolidonici biodegradabili, includendo esteri degli acidi grassi di N-(2-idrossietil)-2-pirrolidone. In parte, i derivati pirrolidonici potenziano la penetrazione attraverso interazioni con la cheratina nello strato corneo e i lipidi nella struttura della pelle. Una classe aggiuntiva di potenziatori della penetrazione sono le ammidi cicliche, includendo 1-dodecilazacicloeptan-2-one ("Azone"), 1-geranilazacicloeptan-2-one, 1-

farnesilazacicloptan-2-one, 1-geranilgeranil-azacicloptan-2-one, 1-(3,7-dimetilottil)-azacicloptan-2-one, 1-(3,7,11-trimetil-dodecil)azacicloptan-2-one, 1-geranilazacicloesan-2-one, 1-geranilazaciclopentan-2,5-dione e 1-farnesilazaciclopenta-2-one. Ammidi cicliche, come Azone, aumentano la penetrazione dei principi attivi in parte agendo sulla struttura lipidica dello strato corneo, aumentando la partizione e aumentando la fluidità di membrana. Classi aggiuntive di potenziatori di penetrazione includono dietanolamina, trietanolamina ed esametenlaurammide e loro derivati.

Potenziatori di penetrazione aggiuntivi includono acidi grassi lineari, come acido ottanoico, acido linoleico, acido valerico, acido eptanoico, acido pelargonico, acido caproico, acido caprico, acido laurico, acido miristico, acido stearico, acido oleico ed acido caprilico. Gli acidi grassi lineari aumentano la penetrazione in parte mediante la perturbazione selettiva dei doppi strati lipidici intracellulari. In aggiunta, alcuni acidi grassi lineari, come l'acido oleico, aumentano la penetrazione mediante la diminuzione delle temperature di transizione di fase del lipide, aumentando perciò la libertà di movimento oppure la fluidità dei lipidi. Acidi grassi ramificati, includendo acido isovalerico, acido neopentanoico, acido neoeptanoico, acido neononanoico, acido trimetilesanoico, acido neodecanoico e acido isostearico, sono un'ulteriore classe di potenziatori di penetrazione. Una classe aggiuntiva di potenziatori di penetrazione sono gli esteri degli acidi grassi alifatici, come etil oleato, isopropil n-butirrato, isopropil n-esanoato, isopropil n-decanoato, isopropil miristato ("IPM"), isopropil palmitato ed ottildodecil miristato. Esteri degli acidi grassi alifatici aumentano la penetrazione aumentando la diffusività nello strato corneo e/o il coefficiente di partizione. In aggiunta certi esteri degli acidi grassi alifatici, come IPM, aumentano la penetrazione mediante azione diretta sullo strato corneo e permeazione all'interno dei doppi strati liposomiali aumentando quindi la fluidità. Esteri alchilici degli acidi grassi, quali etil acetato, butil acetato, metil acetato, metil valerato, metil propionato, dietil sebacato, etil oleato, butil stearato e metil laurato, possono agire come potenziatori di penetrazione. Esteri alchilici degli acidi grassi aumentano la penetrazione in parte aumentando la fluidità lipidica.

Una classe addizionale di potenziatori della penetrazione sono i tensioattivi anionici, includendo sodio laurato, sodio lauril solfato e sodio ottil solfato. I tensioattivi anionici potenziano la penetrazione dei principi attivi farmaceutici alterando la funzione della barriera dello strato corneo e permettendo la rimozione di agenti solubili in acqua che normalmente agiscono da plasticizzanti. Un'ulteriore classe di potenziatori di penetrazione sono i tensioattivi cationici, come cetiltrimetilammonio bromuro, tetradeciltrimetilammonio, ottiltrimetil ammonio bromuro, benzalconio cloruro, ottadeciltrimetilammonio cloruro, cetilpiridinio cloruro, dodeciltrimetilammonio cloruro ed esadeciltrimetilammonio cloruro. I tensioattivi cationici aumentano la penetrazione mediante l'assorbimento alle, ed interagendo con, le interfacce di membrane biologiche, risultando nel danneggiamento della pelle. Un'ulteriore classe di potenziatori di penetrazione sono i tensioattivi zwitterionici, come esadecil trimetil ammoniopropan solfonato, oleil betaina, cocamidopropil idrossisultaina e cocamidopropil betaina. Tensioattivi non ionici, includendo Polyxamer (231, 182, 184), Polisorbato (20, 60), Brij (30, 93, 96, 99), Span (20, 40, 60, 80, 85), Tween (20, 40, 60, 80), Myrj (45, 51, 52) e Miglyol 840, sono ancora un'altra classe di agenti potenziatori di penetrazione. I tensioattivi non ionici aumentano la penetrazione in parte emulsionando il sebo e potenziando l'attività termodinamica oppure la solubilità dell'attivo.

Un'altra classe di potenziatori della penetrazione aumentano l'attività termodinamica oppure la solubilità dell'attivo, includendo, ma non essendo limitati a, n-ottanolo, sodio oleato, D-limonene, monooleina, cineolo, oleil oleato ed isopropil miristato. Ulteriori potenziatori della penetrazione sono i sali biliari, come sodio colato, sali di sodio dell'acido taurocolico, acidi glicolici ed acidi desossicolici. Anche la lecitina è stata trovata avere caratteristiche di potenziamento della penetrazione. Una classe aggiuntiva di potenziatori di penetrazione sono i terpeni, che includono idrocarburi, come d-limonene, alfa-pinene e beta-carotene; alcoli, come alfa-terpineolo, terpinen-4-olo e carvolo; chetoni, come ascarvone, pulegone, piperitone e mentone; ossidi, come ossido di cicloesene, ossido di limonene, ossido di alfa-pinene, ossido di ciclopentene ed 1,8-cineolo; ed oli come ad esempio ylang ylang, anice, chenopodio

ed eucalipto. I terpeni aumentano la penetrazione in parte mediante la rottura del doppio strato lipidico intracellulare per aumentare la diffusività dell'attivo e aprendo percorsi polari entro ed attraverso lo strato corneo. Acidi organici, come acido salicilico e salicilati (includendo i loro metil, etil e propil glicol derivati), acido citrico ed acido succinico, sono potenziatori di penetrazione. Un'altra classe di potenziatori di penetrazione sono le ciclodestrine, includendo 2-idrossipropil-beta-ciclodestrina e 2,6-dimetil-beta-ciclodestrina. Le ciclodestrine aumentano la permeazione dei principi attivi formando complessi di inclusione con attivi lipofili e aumentando la loro solubilità nelle soluzioni acquose.

Potenziatori di penetrazione aggiuntivi includono, ma non sono limitati a: estere alchil-2-(N,N-ammino-disostituito)-alcanoato (NexAct®); 2-(n-nonil)-1,3-diossolano (SEPA®); di(inferiore)alchil esteri di diacidi (ad esempio, diisopropil adipato); monogliceridi degli acidi grassi (ad esempio, gliceril monolaurato); tetraidrofurfuril alcol; 2-(2-etossietossi)etanolo, alchilaril eteri di ossido di polietilene; monometil eteri di ossido di polietilene; dimetil eteri di ossido di polietilene; estere acetoacetico; oleil macrogolgliceride; caprilocaproil macrogolgliceride; trigliceride 6-caprilico poliossietilene; poliossietilene gliceride; PPG-5 ceteth-20; lauroil macrogliceride dell'acido oleico. Potenzatori di penetrazione aggiuntivi adatti per l'uso possono anche essere trovati nella domanda di brevetto statunitense n. 10/032,163.

In una forma di realizzazione, il potenziatore della penetrazione sarebbe (i) uno o più co-solventi che aumentano la solubilità del profarmaco del cannabidiolo ma che non aumentano la viscosità e/o (ii) composti che aumentano il flusso sanguigno al sito di trattamento con microaghi (vasodilatatori).

I co-solventi includono i potenziatori di penetrazione come sopra descritti. Inoltre, co-solventi adatti all'uso includono, ma non sono limitati a, tensioattivi che possono essere trovati nel brevetto statunitense n. US 6,248,363.

L'agente(i) che potenzia/potenziano la penetrazione e/o il(i) co-solvente(i) è/sono presente/i in una quantità sufficiente a fornire il livello desiderato di trasporto del farmaco attraverso lo strato corneo e l'epidermide o ad aumentare l'attività termodinamica o la solubilità del cannabinoide.

In modo illustrativo, uno o più potenziatori della penetrazione e/o co-solventi sono presenti in una quantità totale in peso di circa 0,1%, circa 0,2%, circa 0,3%, circa 0,4%, circa 0,5%, circa 0,6%, circa 0,7%, circa 0,8%, circa 0,9%, circa 1,0%, circa 1,1%, circa 1,2%, circa 1,3%, circa 1,4%, circa 1,5%, circa 1,6%, circa 1,7%, circa 1,8%, circa 1,9%, circa 2,0%, circa 2,1%, circa 2,2%, circa 2,3%, circa 2,4%, circa 2,5%, circa 2,6%, circa 2,7%, circa 2,8%, circa 2,9%, circa 3,0%, circa 3,1%, circa 3,2%, circa 3,3%, circa 3,4%, circa 3,5%, circa 3,6%, circa 3,7%, circa 3,8%, circa 3,9%, circa 4,0%, circa 4,1%, circa 4,2%, circa 4,3%, circa 4,4%, circa 4,5%, circa 4,6%, circa 4,7%, circa 4,8%, circa 4,9%, circa 5,0%, circa 5,1%, circa 5,2%, circa 5,3%, circa 5,4%, circa 5,5%, circa 5,6%, circa 5,7%, circa 5,8%, circa 5,9%, circa 6,0%, circa 6,1%, circa 6,2%, circa 6,3%, circa 6,4%, circa 6,5%, circa 6,6%, circa 6,7%, circa 6,8%, circa 6,9%, circa 7,0%, circa 7,1%, circa 7,2%, circa 7,3%, circa 7,4%, circa 7,5%, circa 7,6%, circa 7,7%, circa 7,8%, circa 7,9%, circa 8,0%, circa 8,1%, circa 8,2%, circa 8,3%, circa 8,4%, circa 8,5%, circa 8,6%, circa 8,7%, circa 8,8%, circa 8,9%, circa 9,0%, circa 9,1%, circa 9,2%, circa 9,3%, circa 9,4%, circa 9,5%, circa 9,6%, circa 9,7%, circa 9,8%, circa 9,9% oppure di circa 10%, circa 11%, circa 12%, circa 13%, circa 14%, circa 15%, circa 16%, circa 17%, circa 18%, circa 19%, circa 20%, circa 21%, circa 22%, circa 23%, circa 24%, circa 25%, circa 26%, circa 27%, circa 28%, circa 29%, circa 30%, circa 31%, circa 32%, circa 33%, circa 34%, circa 35%, circa 36%, circa 37%, circa 38%, circa 39%, circa 40%, circa 41%, circa 42%, circa 43%, circa 44%, circa 45%, circa 46%, circa 47%, circa 48%, circa 49%, circa 50%, circa 51%, circa 52%, circa 53%, circa 54%, circa 55%, circa 56%, circa 57%, circa 58%, circa 59%, circa 60%, circa 61%, circa 62%, circa 63%, circa 64%, circa 65%, circa 66%, circa 67%, circa 68%, circa 69%, circa 70%, circa 71%, circa 72%, circa 73%, circa 74%, circa 75%, circa 76%, circa 77%, circa 78%, circa 79%, circa 80%, circa 81%, circa 82%, circa 83%, circa 84%, circa 85%, circa 86%, circa 87%, circa 88%, circa 89%, circa 90%, circa 91%, circa 92%, circa 93%, circa 94% oppure circa 95%.

Come illustrazione ulteriore, uno o più potenziatori di penetrazione farmaceuticamente accettabili e/o co-solventi sono presenti in una quantità totale in

peso di da circa 1% fino a circa 95%; da circa 5% fino a circa 95%; da circa 10%  
fino a circa 95%; da circa 15% fino a circa 95%; da circa 20% fino a circa 95%; da  
circa 25% fino a circa 95%; da circa 30% fino a circa 95%; da circa 35% fino a circa  
95%; da circa 40% fino a circa 95%; da circa 45% fino a circa 95%; da circa 50%  
5 fino a circa 95%; da circa 55% fino a circa 95%; da circa 60% fino a circa 95%; da  
circa 65% fino a circa 95%; da circa 70% fino a circa 95%; da circa 75% fino a circa  
95%; da circa 80% fino a circa 95%; da circa 85% fino a circa 95%; da circa 90%  
fino a circa 95%; da circa 1% fino a circa 90%; da circa 5% fino a circa 90%; da  
circa 10% fino a circa 90%; da circa 15% fino a circa 90%; da circa 20% fino a circa  
10 90%; da circa 25% fino a circa 90%; da circa 30% fino a circa 90%; da circa 35%  
fino a circa 90%; da circa 40% fino a circa 90%; da circa 45% fino a circa 90%; da  
circa 50% fino a circa 90%; da circa 55% fino a circa 90%; da circa 60% fino a circa  
90%; da circa 65% fino a circa 90%; da circa 70% fino a circa 90%; da circa 75%  
fino a circa 90%; da circa 80% fino a circa 90%; da circa 85% fino a circa 90%; da  
15 circa 1% fino a circa 85%; da circa 5% fino a circa 85%; da circa 10% fino a circa  
85%; da circa 15% fino a circa 85%; da circa 20% fino a circa 85%; da circa 25%  
fino a circa 85%; da circa 30% fino a circa 85%; da circa 35% fino a circa 85%; da  
circa 40% fino a circa 85%; da circa 45% fino a circa 85%; da circa 50% fino a circa  
85%; da circa 55% fino a circa 85%; da circa 60% fino a circa 85%; da circa 65%  
20 fino a circa 85%; da circa 70% fino a circa 85%; da circa 75% fino a circa 85%; da  
circa 80% fino a circa 85%; da circa 1% fino a circa 80%; da circa 5% fino a circa  
80%; da circa 10% fino a circa 80%; da circa 15% fino a circa 80%; da circa 20%  
fino a circa 80%; da circa 25% fino a circa 80%; da circa 30% fino a circa 80%; da  
circa 35% fino a circa 80%; da circa 40% fino a circa 80%; da circa 45% fino a circa  
25 80%; da circa 50% fino a circa 80%; da circa 55% fino a circa 80%; da circa 60%  
fino a circa 80%; da circa 65% fino a circa 80%; da circa 70% fino a circa 80%; da  
circa 75% fino a circa 80%; da circa 1% fino a circa 75%; da circa 5% fino a circa  
75%; da circa 10% fino a circa 75%; da circa 15% fino a circa 75%; da circa 20%  
fino a circa 75%; da circa 25% fino a circa 75%; da circa 30% fino a circa 75%; da  
30 circa 35% fino a circa 75%; da circa 40% fino a circa 75%; da circa 45% fino a circa

75%; da circa 50% fino a circa 75%; da circa 55% fino a circa 75%; da circa 60%  
fino a circa 75%; da circa 65% fino a circa 75%; da circa 70% fino a circa 75%; da  
circa 1% fino a circa 70%; da circa 5% fino a circa 70%; da circa 10% fino a circa  
70%; da circa 15% fino a circa 70%; da circa 20% fino a circa 70%; da circa 25%  
fino a circa 70%; da circa 30% fino a circa 70%; da circa 35% fino a circa 70%; da  
circa 40% fino a circa 70%; da circa 45% fino a circa 70%; da circa 50% fino a circa  
70%; da circa 55% fino a circa 70%; da circa 60% fino a circa 70%; da circa 65%  
fino a circa 70%; da circa 1% fino a circa 65%; da circa 5% fino a circa 65%; da  
circa 10% fino a circa 65%; da circa 15% fino a circa 65%; da circa 20% fino a circa  
65%; da circa 25% fino a circa 65%; da circa 30% fino a circa 65%; da circa 35%  
fino a circa 65%; da circa 40% fino a circa 65%; da circa 45% fino a circa 65%; da  
circa 50% fino a circa 65%; da circa 55% fino a circa 65%; da circa 60% fino a circa  
65%; da circa 1% fino a circa 60%; da circa 5% fino a circa 60%; da circa 10% fino  
a circa 60%; da circa 15% fino a circa 60%; da circa 20% fino a circa 60%; da circa  
25% fino a circa 60%; da circa 30% fino a circa 60%; da circa 35% fino a circa 60%;  
da circa 40% fino a circa 60%; da circa 45% fino a circa 60%; da circa 50% fino a  
circa 60%; da circa 55% fino a circa 60%; da circa 1% fino a circa 55%; da circa 5%  
fino a circa 55%; da circa 10% fino a circa 55%; da circa 15% fino a circa 55%; da  
circa 20% fino a circa 55%; da circa 25% fino a circa 55%; da circa 30% fino a circa  
55%; da circa 35% fino a circa 55%; da circa 40% fino a circa 55%; da circa 45%  
fino a circa 55%; da circa 50% fino a circa 55%; da circa 1% fino a circa 50%; da  
circa 5% fino a circa 50%; da circa 10% fino a circa 50%; da circa 15% fino a circa  
50%; da circa 20% fino a circa 50%; da circa 25% fino a circa 50%; da circa 30%  
fino a circa 50%; da circa 35% fino a circa 50%; da circa 40% fino a circa 50%; da  
circa 45% fino a circa 50%; da circa 1% fino a circa 45%; da circa 5% fino a circa  
45%; da circa 10% fino a circa 45%; da circa 15% fino a circa 45%; da circa 20%  
fino a circa 45%; da circa 25% fino a circa 45%; da circa 30% fino a circa 45%; da  
circa 35% fino a circa 45%; da circa 40% fino a circa 45%; da circa 1% fino a circa  
40%; da circa 5% fino a circa 40%; da circa 10% fino a circa 40%; da circa 15% fino  
a circa 40%; da circa 20% fino a circa 40%; da circa 25% fino a circa 40%; da circa

30% fino a circa 40%; da circa 35% fino a circa 40%; da circa 1% fino a circa 35%;  
da circa 5% fino a circa 35%; da circa 10% fino a circa 35%; da circa 15% fino a  
circa 35%; da circa 20% fino a circa 35%; da circa 25% fino a circa 35%; da circa  
30% fino a circa 35%; da circa 1% fino a circa 30%; da circa 5% fino a circa 30%;  
5 da circa 10% fino a circa 30%; da circa 15% fino a circa 30%; da circa 20% fino a  
circa 30%; da circa 25% fino a circa 30%; da circa 1% fino a circa 25%; da circa 5%  
fino a circa 25%; da circa 10% fino a circa 25%; da circa 15% fino a circa 25%; da  
circa 20% fino a circa 25%; da circa 1% fino a circa 20%; da circa 5% fino a circa  
20%; da circa 10% fino a circa 20%; da circa 15% fino a circa 20%; da circa 1% fino  
10 a circa 15%; da circa 5% fino a circa 15%; oppure da circa 10% fino a circa 15%; da  
circa 1% fino a circa 10%; da circa 2% fino a circa 10%; da circa 3% fino a circa  
10%; da circa 4% fino a circa 10%; da circa 5% fino a circa 10%; da circa 6% fino a  
circa 10%; da circa 7% fino a circa 10%; da circa 8% fino a circa 10%; da circa 9%  
fino a circa 10%; da circa 1% fino a circa 9%; da circa 2% fino a circa 9%; da circa  
15 3% fino a circa 9%; da circa 4% fino a circa 9%; da circa 5% fino a circa 9%; da  
circa 6% fino a circa 9%; da circa 7% fino a circa 9%; da circa 8% fino a circa 9%;  
da circa 1% fino a circa 8%; da circa 2% fino a circa 8%; da circa 3% fino a circa  
8%; da circa 4% fino a circa 8%; da circa 5% fino a circa 8%; da circa 6% fino a  
circa 8%; da circa 7% fino a circa 8%; da circa 1% fino a circa 7%; da circa 2% fino  
20 a circa 7%; da circa 3% fino a circa 7%; da circa 4% fino a circa 7%; da circa 5%  
fino a circa 7%; da circa 6% fino a circa 7%; da circa 1% fino a circa 6%; da circa  
2% fino a circa 6%; da circa 3% fino a circa 6%; da circa 4% fino a circa 6%; da  
circa 5% fino a circa 6%; da circa 1% fino a circa 5%; da circa 2% fino a circa 5%;  
da circa 3% fino a circa 5%; da circa 4% fino a circa 5%; da circa 1% fino a circa  
25 4%; da circa 2% fino a circa 4%; da circa 3% fino a circa 4%; da circa 1% fino a  
circa 3%; da circa 2% fino a circa 3%; oppure da circa 1% fino a circa 2%.

In una forma di realizzazione alternativa, la percentuale in peso oppure l'intervallo  
percentuale in peso del potenziatore di penetrazione (i.e, co-solvente) è determinato  
come una percentuale del peso totale dell'idrogel.

30 Agenti addensanti o gelificanti ed eccipienti correlati

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica può comprendere un agente addensante oppure gelificante adatto per l'uso nelle composizioni e nei metodi qui descritti per aumentare la viscosità della composizione. Esempi non limitanti di agenti addensanti (anche noti come agenti gelificanti), che possono essere  
5 utilizzati per creare la composizione o essere presenti nella composizione qui includono polimeri anionici neutralizzati oppure carbomeri neutralizzati, come acido poliacrilico (CARBOPOL® di Noveon, Inc., Cleveland, Ohio) (si vedano le informazioni al <http://www.nuven.com>), carbossipolimetilene, carbossimetilcellulosa e simili, includendo i derivati dei polimeri di Carbopol®, come Carbopol® Ultrez  
10 10, Carbopol® 940, Carbopol® 941, Carbopol® 954, Carbopol® 980, Carbopol® 981, Carbopol® ETD 2001, Carbopol® EZ-2 e Carbopol® EZ-3. Come qui utilizzato, un "carbomero neutralizzato" è un polimero sintetico ad alto peso molecolare composto primariamente da acido poliacrilico neutralizzato. Inoltre, quando viene aggiunta una base per neutralizzare una soluzione di carbomero,  
15 aumenta la viscosità della soluzione. Sono anche noti altri agenti addensanti polimerici, come gli emulsionanti polimerici Pemulen®, policarbofili Noveon® e Klucel®. Agenti addensanti, potenziatori ed adiuvanti aggiuntivi possono essere generalmente trovati in Remington's The Science and Practice of Pharmacy come anche in Handbook of Pharmaceutical Excipients, Arthur H. Kibbe ed. 2000. Gli  
20 agenti addensanti o gelificanti sono presenti in quantità sufficiente a fornire le proprietà reologiche desiderate della composizione, che includono avere una viscosità sufficiente a formare una composizione in gel oppure simil-gel che può essere applicata sulla pelle di un mammifero.

In modo illustrativo, uno o più agenti addensanti oppure agenti gelificanti farmaceuticamente accettabili sono presenti in una quantità totale di circa 0,1%, circa  
25 0,25%, circa 0,5%, circa 0,75%, circa 1%, circa 1,25%, circa 1,5%, circa 1,75%, circa 2,0%, circa 2,25%, circa 2,5%, circa 2,75%, circa 3,0%, circa 3,25%, circa 3,5%, circa 3,75%, circa 4,0%, circa 4,25%, circa 4,5%, circa 4,75%, circa 5,0%, circa 5,25%, circa 5,5%, circa 5,75%, circa 6,0%, circa 6,25%, circa 6,5%, circa  
30 6,75%, circa 7,0%, circa 7,25%, circa 7,5%, circa 7,75%, circa 8,0%, circa 8,25%,

circa 8,5%, circa 8,75%, circa 9,0%, circa 9,25%, circa 9,5%, circa 9,75%, circa 10%, circa 11%, circa 11,5%, circa 12%, circa 12,5%, circa 13%, circa 13,5%, circa 14%, circa 14,5% oppure di circa 15%. Come ulteriore illustrazione, uno o più agenti addensanti o gelificanti farmaceuticamente accettabili sono presenti in quantità totale  
5 in peso di da circa 0,1% fino a circa 15%, da circa 0,5% fino a circa 5,0%; oppure di da circa 1,0% fino a circa 3,0%.

In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica contiene un polimero anionico precursore dell'agente addensante, come un carbomero, che è stato combinato con un neutralizzante in una quantità sufficiente a formare un gel  
10 oppure una composizione simil-gel con una viscosità maggiore di 1000 cps come misurata mediante un Brookfield RV DVII + Viscosimetro con mandrino CPE-52, coppia di torsione maggiore del 10% e con la temperatura mantenuta a 25°C.

In ancora una ulteriore forma realizzativa, la composizione farmaceutica contiene un polimero anionico precursore dell'agente addensante, come un carbomero, che è  
15 stato combinato con un neutralizzante scelto dal gruppo che consiste di: sodio idrossido, ammonio idrossido, potassio idrossido, arginina, amminometil propanolo, tetraidropropil etilendiammina, trietanolammina ("TEA"), trometamina, PEG-15 cocammina, diisopropanolammina e triisopropanolammina o loro combinazioni in una quantità sufficiente a neutralizzare il polimero anionico precursore dell'agente  
20 addensante a formare una composizione in gel oppure simil-gel durante la formazione della composizione. Agenti neutralizzanti adatti e loro uso con polimeri anionici scelti precursori dell'agente addensante sono descritti in "Neutralizing Carbopol® and Pemulen® Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems," Commercial Brochure TDS-237 (October 1998) da Noveon Inc. di Cleveland, Ohio.

Ancora in un'ulteriore forma di realizzazione, la composizione farmaceutica contiene un polimero anionico precursore dell'agente addensante, come un carbomero, che è  
25 stato combinato con un neutralizzante che è una soluzione acquosa di sodio idrossido, come sodio idrossido 0,01 N, 0,02 N, 0,025N, 0,05 N, 0,075 N, 0,1 N oppure sodio idrossido 1,5 N oppure sodio idrossido 2,0 N o qualsiasi altra  
30 conveniente concentrazione della soluzione acquosa in una quantità sufficiente a

neutralizzare adeguatamente l'acido poliacrilico e formare una composizione in gel o simil-gel. In una forma di realizzazione, la composizione è stata preparata utilizzando da circa 1,0% a circa 10% di sodio idrossido 0,025 N. Concordemente, possono essere impiegate forme di realizzazione che usano qualsiasi percentuale da circa  
5 1,0% a circa 10,0%, di NaOH 0,025 N, quali, ad esempio, 1,0%, 2,0%, 3,0%, 4,0%, 5,0%, 6,0%, 7,0%, 8,0%, 9,0% oppure 10% di NaOH 0,025 N.

In una forma di realizzazione, la viscosità di una composizione farmaceutica qui descritta è da circa 1000 cps fino a circa 100000 cps. Concordemente, la viscosità delle composizioni qui descritte ed illustrate può essere in qualsiasi quantità da circa  
10 1000 cps fino a circa 100000 cps, quale, ad esempio, circa 1000, circa 2000, circa 3000, circa 4000, circa 5000, circa 6000, circa 7000, circa 8000, circa 9000, circa 10000, circa 11000, circa 12000, circa 13000, circa 14000, circa 15000, circa 16000, circa 17000, circa 18000, circa 19000, circa 20000, circa 21000, circa 22000, circa 23000, circa 24000, circa 25000, circa 26000, circa 27000, circa 28000, circa 29000,  
15 circa 30000, circa 31000, circa 32000, circa 33000, circa 34000, circa 35000, circa 36000, circa 37000, circa 38000, circa 39000, circa 40000, circa 41000, circa 42000, circa 43000, circa 44000, circa 45000, circa 46000, circa 47000, circa 48000, circa 49000, circa 50000, circa 51000, circa 52000, circa 53000, circa 54000, circa 55000, circa 56000, circa 57000, circa 58000, circa 59000, circa 60000, circa 61000, circa 62000, circa 63000, circa 64000, circa 65000, circa 66000, circa 67000, circa 68000,  
20 circa 69000, circa 70000, circa 71000, circa 72000, circa 73000, circa 74000, circa 75000, circa 76000, circa 77000, circa 78000, circa 79000, circa 80000, circa 81000, circa 82000, circa 83000, circa 84000, circa 85000, circa 86000, circa 87000, circa 88000, circa 89000, circa 90000, circa 91000, circa 92000, circa 93000, circa 94000,  
25 circa 95000, circa 96000, circa 97000, circa 98000, circa 99000, circa 100000 cps.

In una forma di realizzazione, viene opzionalmente utilizzato un agente neutralizzante per favorire la formazione di una composizione farmaceutica. Agenti neutralizzanti adatti includono sodio idrossido (ad esempio, come una miscela acquosa), potassio idrossido (ad esempio, come una miscela acquosa), ammonio idrossido (ad esempio, come una miscela acquosa), trietanolammina, trometamina  
30

(2-ammino 2-idrossimetil-1,3 propandiolo), amminometil propanolo (AMP), tetraidrossipropil etilen diammina, diisopropanolammina, Ethomeen C-25 (Armac Industrial Division), Di-2 (etilesil)ammina (BASF-Wyandotte Corp., Intermediate Chemicals Division), triamilammina, Jeffamine D-1000 (Jefferson Chemical Co.), b-  
5 Dimetilamminopropionitrilo (American Cyanamid Co.), Armeen CD (Armac Industrial Division), Alamine 7D (Henkel Corporation), dodecilammina e morfolina. L'agente di neutralizzazione è presente in quantità sufficiente ad aumentare la viscosità e a formare una composizione in gel o simil-gel che è adatta al contatto con la pelle di un mammifero. In modo illustrativo, sono presenti uno o più agenti  
10 neutralizzanti farmaceuticamente accettabili in una quantità totale in peso di circa 0,001%, circa 0,0015%, circa 0,01%, circa 0,015%, circa 0,1%, circa 0,2%, circa 0,3%, circa 0,4%, circa 0,5%, circa 0,6%, circa 0,7%, circa 0,8%, circa 0,9%, circa 1,0%, circa 1,1%, circa 1,2%, circa 1,3%, circa 1,4%, circa 1,5%, circa 1,6%, circa 1,7%, circa 1,8%, circa 1,9%, circa 2,0%, circa 2,1%, circa 2,2%, circa 2,3%, circa  
15 2,4%, circa 2,5%, circa 2,6%, circa 2,7%, circa 2,8%, circa 2,9%, circa 3,0%, circa 3,1%, circa 3,2%, circa 3,3%, circa 3,4%, circa 3,5%, circa 3,6%, circa 3,7%, circa 3,8%, circa 3,9%, circa 4,0%, circa 4,1%, circa 4,2%, circa 4,3%, circa 4,4%, circa 4,5%, circa 4,6%, circa 4,7%, circa 4,8%, circa 4,9%, circa 5,0%, circa 5,1%, circa 5,2%, circa 5,3%, circa 5,4%, circa 5,5%, circa 5,6%, circa 5,7%, circa 5,8%, circa  
20 5,9%, circa 6,0%, circa 6,1%, circa 6,2%, circa 6,3%, circa 6,4%, circa 6,5%, circa 6,6%, circa 6,7%, circa 6,8%, circa 6,9%, circa 7,0%. Come ulteriore illustrazione, uno o più agenti neutralizzanti farmaceuticamente accettabili sono presenti in una quantità totale in peso di da circa 0,1% fino a circa 7,0% oppure da circa 1,0% fino a circa 5,0%.

25 In un'ulteriore forma di realizzazione, viene utilizzata una soluzione di sodio idrossido, come, ad esempio, una soluzione di sodio idrossido 0,01 N, 0,02 N, 0,025 N, 0,05 N, 0,075 N, 0,1 N, una soluzione di sodio idrossido 0,2 N, una soluzione di sodio idrossido 0,5 N, una soluzione di sodio idrossido 1,0 N, una soluzione di sodio idrossido 1,5 N, una soluzione di sodio idrossido 2,0 N, una soluzione di sodio  
30 idrossido 10,0 N o qualsiasi altra soluzione adatta a fornire una quantità sufficiente di

sodio idrossido acquoso per formare la composizione desiderata in gel oppure simil-gel. In una forma di realizzazione, la composizione farmaceuticamente accettabile risulta dalla combinazione di un agente gelificante con un agente neutralizzante come da circa 1% fino a circa 10% (p/p) di sodio idrossido 0,025 N, mentre in un'altra  
5 forma di realizzazione viene utilizzato da circa 0,1% fino a circa 1% (p/p) di sodio idrossido 0,25 N. Naturalmente, possono essere utilizzati altri agenti neutralizzanti adatti, così come altre concentrazioni e quantità di sodio idrossido acquoso fino a che ci sia una quantità sufficiente di ioni OH<sup>-</sup> per favorire la formazione di una composizione in gel oppure simil-gel.

#### 10 Eccipienti aggiuntivi

Le composizioni farmaceutiche qui descritte possono comprendere opzionalmente uno o più agenti umettanti farmaceuticamente accettabili come eccipienti. Esempi non limitanti di tensioattivi che possono essere utilizzati come agenti umettanti in composizioni della descrizione includono composti di ammonio quaternario, per  
15 esempio benzalconio cloruro, benzetonio cloruro e cetilpiridinio cloruro; diottil sodio solfosuccinato, poliossietilene alchilfenil eteri, per esempio nonoxinolo-9, nonoxinolo-10 e ottoxinolo-9; polossameri (copolimeri a blocchi di poliossietilene e poliossipropilene); gliceridi di acidi grassi poliossietilene ed oli, per esempio poliossietilene (8) mono e digliceridi caprilico/caprico (ad esempio Labrasol<sup>TM</sup> di  
20 Gattefossé), poliossietilene (35) olio di ricino e poliossietilene (40) olio di ricino idrogenato; poliossietilene alchil eteri, per esempio poliossietilene (20) cetostearil etere; esteri degli acidi grassi poliossietilene, per esempio poliossietilene (40) stearato, poliossietilene sorbitan esteri, per esempio polisorbato 20 e polisorbato 80 (ad esempio, Tween<sup>TM</sup> 80 di ICI); gli esteri di propilene glicole degli acidi grassi, per  
25 esempio propilene glicol laurato (ad esempio Lauroglycol<sup>TM</sup> di Gattefossé); sodio lauril solfato, acidi grassi e loro sali, per esempio acido oleico, sodio oleato e trietanolammina oleato, gliceril esteri degli acidi grassi, per esempio gliceril monostearato; gli esteri del sorbitano (ad esempio sorbitano monolaurato, sorbitano monooleato, sorbitano monopalmitato e sorbitan monostearato); tiloxapolo e loro  
30 miscele. Tali agenti umettanti, se presenti, costituiscono in totale da circa lo 0,25%

fino a circa il 15%, da circa lo 0,4% fino a circa il 10% oppure da circa lo 0,5% fino a circa il 5% del peso totale della composizione. In modo illustrativo, uno o più agenti umettanti farmaceuticamente accettabili sono presenti in quantità totale in peso di circa 0,25%, circa 0,5%, circa 0,75%, circa 1%, circa 1,25%, circa 1,5%,  
5 circa 1,75%, circa 2,0%, circa 2,25%, circa 2,5%, circa 2,75%, circa 3,0%, circa 3,25%, circa 3,5%, circa 3,75%, circa 4,0%, circa 4,25%, circa 4,5%, circa 4,75%, circa 5,0%, circa 5,25%, circa 5,5%, circa 5,75%, circa 6,0%, circa 6,25%, circa 6,5%, circa 6,75%, circa 7,0%, circa 7,25%, circa 7,5%, circa 7,75%, circa 8,0%, circa 8,25%, circa 8,5%, circa 8,75%, circa 9,0%, circa 9,25%, circa 9,5%, circa  
10 9,75% oppure circa 10%.

Come qui utilizzato, un “agente di solubilità” o “agente solubilizzante” è qualsiasi eccipiente che viene aggiunto ad una composizione farmaceutica per aumentare la solubilità di un soluto.

Le composizioni farmaceutiche qui descritte comprendono opzionalmente uno o più  
15 lubrificanti farmaceuticamente accettabili, includendo un anti-aderente e/o un glidante. Lubrificanti adatti includono, o individualmente o in combinazione, gliceril beenato (ad esempio Compritol<sup>TM</sup> 888); acido stearico e loro sali, includendo magnesio (magnesio stearato), stearati di sodio e calcio; oli vegetali idrogenati (ad esempio, Sterotex<sup>TM</sup>); silice colloidale, talco, cere, acido borico, sodio benzoato;  
20 sodio acetato; sodio fumarato; sodio cloruro; DL-leucina; polietilenglicole (“PEG”) (ad esempio, Carbowax<sup>TM</sup> 4000 e Carbowax<sup>TM</sup> 6000); sodio oleato; sodio lauril solfato; e magnesio lauril solfato. Tali lubrificanti, se presenti, costituiscono da circa lo 0,1 fino a circa il 10%, da circa lo 0,2% fino a circa l’8% oppure da circa lo 0,25% fino a circa il 5% del peso totale della composizione. In modo illustrativo, uno o più  
25 lubrificanti farmaceuticamente accettabili sono presenti in quantità totale in peso di circa 0,1%, circa 0,2%, circa 0,3%, circa 0,4%, circa 0,5%, circa 0,6%, circa 0,7%, circa 0,8%, circa 0,9%, circa 1,0%, circa 1,1%, circa 1,2%, circa 1,3%, circa 1,4%, circa 1,5%, circa 1,6%, circa 1,7%, circa 1,8%, circa 1,9%, circa 2,0%, circa 2,1%, circa 2,2%, circa 2,3%, circa 2,4%, circa 2,5%, circa 2,6%, circa 2,7%, circa 2,8%,  
30 circa 2,9%, circa 3,0%, circa 3,1%, circa 3,2%, circa 3,3%, circa 3,4%, circa 3,5%,

circa 3,6%, circa 3,7%, circa 3,8%, circa 3,9%, circa 4,0%, circa 4,1%, circa 4,2%,  
circa 4,3%, circa 4,4%, circa 4,5%, circa 4,6%, circa 4,7%, circa 4,8%, circa 4,9%,  
circa 5,0%, circa 5,1%, circa 5,2%, circa 5,3%, circa 5,4%, circa 5,5%, circa 5,6%,  
circa 5,7%, circa 5,8%, circa 5,9%, circa 6,0%, circa 6,1%, circa 6,2%, circa 6,3%,  
5 circa 6,4%, circa 6,5%, circa 6,6%, circa 6,7%, circa 6,8%, circa 6,9%, circa 7,0%,  
circa 7,1%, circa 7,2%, circa 7,3%, circa 7,4%, circa 7,5%, circa 7,6%, circa 7,7%,  
circa 7,8%, circa 7,9%, circa 8,0%, circa 8,1%, circa 8,2%, circa 8,3%, circa 8,4%,  
circa 8,5%, circa 8,6%, circa 8,7%, circa 8,8%, circa 8,9%, circa 9,0%, circa 9,1%,  
circa 9,2%, circa 9,3%, circa 9,4%, circa 9,5%, circa 9,6%, circa 9,7%, circa 9,8%,  
10 circa 9,9% oppure circa 10%.

In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte  
comprendono opzionalmente un emolliente. Emollienti illustrativi comprendono olio  
minerale, miscele di olio minerale e alcoli della lanolina, alcol cetilico, alcol  
cetostearilico, petrolato, petrolato ed alcoli della lanolina, cera di cetil esteri,  
15 colesterolo, glicerina, gliceril monostearato, isopropil miristato, isopropil palmitato,  
lecitina, allil caproato, estratto di altea officinale, alcol arachidilico, argobase EUC,  
glicole butilenico, dicaprilato/dicaprato, acacia, allantoina, carragenina, cetil  
dimeticone, ciclometicone, dietil succinato, diidroabietil beenato, diottil adipato, etil  
laurato, etil palmitato, etil stearato, isoamil laurato, ottanoato, PEG-75, lanolina,  
20 sorbitano laurato, olio di noce, olio di germe di grano, mandorla super raffinata,  
sesamo super raffinato, seme di soia super raffinato, ottil palmitato, trigliceride  
caprilico/caprico e gliceril cocoato. Un emolliente, se presente, è presente nelle  
composizioni qui descritte in una quantità in peso della composizione di da circa 1%  
fino a circa 30%, da circa 3% fino a circa 25% oppure da circa 5% fino a circa 15%.

25 In modo illustrativo, uno o più emollienti sono presenti in quantità totale di circa 1%,  
circa 2%, circa 3%, circa 4%, circa 5%, circa 6%, circa 7%, circa 8%, circa 9%, circa  
10%, circa 11%, circa 12%, circa 13%, circa 14%, circa 15%, circa 16%, circa 17%,  
circa 18%, circa 19%, circa 20%, circa 21%, circa 22%, circa 23%, circa 24%, circa  
25%, circa 26%, circa 27%, circa 28%, circa 29% oppure di circa 30%, in peso.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte comprendono un antiossidante. Antiossidanti illustrativi includono acido citrico, idrossitoluene butilato (BHT), acido ascorbico, glutatione, retinolo,  $\alpha$ -tocoferolo,  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene, ubiquinone, idrossianisolo butilato, acido etilendiamminotetracetico, selenio, zinco, lignano, acido urico, acido lipoico ed N-acetilcisteina. Un antiossidante, se presente, è presente nella composizione qui descritta in una quantità di circa meno dell'1% in peso. A scopo illustrativo, uno o più ossidanti sono presenti in quantità totale di circa 0,025%, circa 0,05%, circa 0,075%, circa 0,1%, circa 0,125%, circa 0,15%, circa 0,175%, circa 0,2%, circa 0,225%, circa 0,25%, circa 0,275%, circa 0,3%, 0,325%, circa 0,35%, circa 0,375%, circa 0,4%, circa 0,425%, circa 0,45%, circa 0,475%, circa 0,5%, circa 0,525%, circa 0,55%, circa 0,575%, circa 0,6%, circa 0,625%, circa 0,65%, circa 0,675%, circa 0,7%, circa 0,725%, circa 0,75%, circa 0,775%, circa 0,8%, circa 0,825%, circa 0,85%, circa 0,875%, circa 0,9%, circa 0,925%, circa 0,95%, circa 0,975%, oppure circa 1,0%, in peso. Come ulteriore illustrazione, uno o più antiossidanti sono presenti in quantità totale in peso di da circa 0,01% fino a circa 1,0%; da circa 0,05% fino a circa 0,5% oppure da circa 0,05% fino a circa 0,2%.

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte comprendono un conservante antimicrobico. Conservanti anti-microbici illustrativi includono acidi, includendo ma non essendo limitati a, acido benzoico, acido fenolico, acidi sorbici, alcoli, benzetonio cloruro, bronopol, butilparabene, cetrimide, clorexidina, clorobutanolo, clorocresolo, cresolo, etilparabene, immidurea, metilparabene, fenolo, fenossietanolo, feniletilel alcol, acetato fenilmercurico, borato fenilmercurico, nitrato fenilmercurico, potassio sorbato, propilparabene, sodio propionato oppure thimerosal. Il conservante antimicrobico, se presente, è presente in una quantità in peso della composizione di da circa 0,1% fino a circa 5%, da circa 0,2% fino a circa 3% oppure da circa 0,3% fino a circa 2%, per esempio circa 0,2%, circa 0,4%, circa 0,6%, circa 0,8%, circa 1%, circa 1,2%, circa 1,4%, circa 1,6%, circa 1,8%, circa 2%, circa 2,2%, circa 2,4%, circa 2,6%, circa 2,8%, circa 3,0%,

circa 3,2%, circa 3,4%, circa 3,6%, circa 3,8%, circa 4%, circa 4,2%, circa 4,4%,  
circa 4,6%, circa 4,8% oppure circa 5%.

La composizione farmaceutica qui descritta comprende opzionalmente uno o più  
agenti emulsionanti. Il termine “agente emulsionante” si riferisce ad un agente  
5 capace di abbassare la tensione superficiale tra una fase non-polare ed una fase  
polare e include agenti auto-emulsionanti. Agenti emulsionanti adatti possono  
derivare da qualsiasi classe di agenti emulsionanti farmaceuticamente accettabili  
includendo carboidrati, proteine, alcoli ad alto peso molecolare, agenti umettanti,  
cere e solidi finemente divisi. L’agente emulsionante opzionale, se presente, è  
10 presente in una composizione in una quantità totale di da circa 1% fino a circa 25%,  
da circa 1% fino a circa 20% oppure da circa 1% fino a circa 15% in peso della  
composizione. In modo illustrativo, uno o più agenti emulsionanti sono presenti in  
una quantità totale in peso di circa 1%, circa 2%, circa 3%, circa 4%, circa 5%, circa  
6%, circa 7%, circa 8%, circa 9%, circa 10%, circa 11%, circa 12%, circa 13%, circa  
15 14%, circa 15%, circa 16%, circa 17%, circa 18%, circa 19%, circa 20%, circa 21%,  
circa 22%, circa 23%, circa 24% oppure circa 25%.

In un’altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica opzionalmente  
comprende un solvente miscibile con l’acqua, come propilen glicole. Un adatto  
solvente miscibile con l’acqua si riferisce a qualsiasi solvente che è accettabile per  
20 l’uso in una composizione farmaceutica e che è miscibile con l’acqua. Se presente, il  
solvente miscibile con l’acqua è presente in una composizione in una quantità totale  
di da circa 1% fino a circa 95%, da circa 2% fino a circa 75%, da circa 3% fino a  
circa 50%, da circa 4% fino a circa 40% oppure da circa 5% fino a 25% in peso della  
composizione. In un’ulteriore forma di realizzazione il solvente miscibile con acqua  
25 è presente in una composizione in una quantità di da circa 1% fino al 99% in peso  
della composizione, per esempio circa 1%, circa 5%, circa 10%, circa 15%, circa  
20%, circa 25%, circa 30%, circa 35%, circa 40%, circa 45%, circa 50%, circa 55%,  
circa 60%, circa 65%, circa 70%, circa 75%, circa 80%, circa 85%, circa 90%, circa  
95% oppure circa 99%.

Le composizioni farmaceutiche qui descritte possono opzionalmente comprendere uno o più alcoli. In un'ulteriore forma di realizzazione l'alcol è un alcol inferiore. Come qui utilizzato il termine "alcol inferiore" da solo oppure in combinazione, sta ad indicare un residuo alcolico a catena lineare oppure ramificata che contiene da  
5 uno a sei atomi di carbonio. In una forma di realizzazione, l'alcol inferiore contiene da uno a circa quattro atomi di carbonio ed in un'altra forma di realizzazione l'alcol inferiore contiene due o tre atomi di carbonio. Esempi di tali residui alcolici includono metanolo, etanolo, etanolo USP (cioè al 95% v/v), n-propanolo, isopropanolo, n-butanolo, isobutanolo, sec-butanolo e tert-butanolo. Come qui  
10 utilizzato, il termine "etanolo" si riferisce a  $C_2H_5OH$ . Può essere utilizzato come alcol USP deidratato, alcol USP o in qualsiasi forma comune includendo la combinazione con varie quantità di acqua. Se presente, l'alcol è presente in una quantità sufficiente a formare una composizione che è adatta al contatto con un mammifero. In modo illustrativo, uno o più alcoli farmaceuticamente accettabili sono  
15 presenti in una quantità totale in peso di circa 1%, circa 2%, circa 3%, circa 4%, circa 5%, circa 6%, circa 7%, circa 8%, circa 9%, circa 10%, circa 11%, circa 12%, circa 13%, circa 14%, circa 15%, circa 16%, circa 17%, circa 18%, circa 19%, circa 20%, circa 21%, circa 22%, circa 23%, circa 24%, circa 25%, circa 26%, circa 27%,  
20 circa 28%, circa 29%, circa 30%, circa 31%, circa 32%, circa 33%, circa 34%, circa 35%, circa 36%, circa 37%, circa 38%, circa 39%, circa 40%, circa 41%, circa 42%, circa 43%, circa 44%, circa 45%, circa 46%, circa 47%, circa 48%, circa 49%, circa 50%, circa 51%, circa 52%, circa 53%, circa 54%, circa 55%, circa 56%, circa 57%, circa 58%, circa 59%, circa 60%, circa 61%, circa 62%, circa 63%, circa 64%, circa 65%, circa 66%, circa 67%, circa 68%, circa 69%, circa 70%, circa 71%, circa 72%,  
25 circa 73%, circa 74%, circa 75%, circa 76%, circa 77%, circa 78%, circa 79%, circa 80%, circa 81%, circa 82%, circa 83%, circa 84%, circa 85%, circa 86%, circa 87%, circa 88%, circa 89%, circa 90%, circa 91%, circa 92%, circa 93%, circa 94%, circa 95%, circa 96%, circa 97%, oppure circa 98%. Come ulteriore illustrazione, uno o più alcoli farmaceuticamente accettabili sono presenti in una quantità totale in peso

di da circa 1% fino a circa 98%; da circa 10% fino a circa 95%; da circa 25% fino a circa 75%; da circa 35% fino a circa 70%; oppure da circa 40% fino a circa 50%.

In una forma di realizzazione ulteriore, l'acqua è separatamente aggiunta alla composizione farmaceutica. La quantità di acqua separatamente aggiunta alla  
5 composizione farmaceutica non include la quantità di acqua indipendentemente presente nella composizione da qualsiasi altro componente (ad esempio alcol, agente neutralizzante). L'acqua è presente in una quantità sufficiente a formare una

composizione che è adatta alla somministrazione ad un mammifero. A scopo illustrativo, l'acqua può essere separatamente aggiunta in peso in quantità di

10 circa 1%, circa 2%, circa 3%, circa 4%, circa 5%, circa 6%, circa 7%, circa 8%, circa 9%, circa 10%, circa 11%, circa 12%, circa 13%, circa 14%, circa 15%, circa 16%, circa 17%, circa 18%, circa 19%, circa 20%, circa 21%, circa 22%, circa 23%, circa 24%, circa 25%, circa 26%, circa 27%, circa 28%, circa 29%, circa 30%, circa 31%, circa 32%, circa 33%, circa 34%, circa 35%, circa 36%, circa 37%, circa 38%, circa

15 39%, circa 40%, circa 41%, circa 42%, circa 43%, circa 44%, circa 45%, circa 46%, circa 47%, circa 48%, circa 49%, circa 50%, circa 51%, circa 52%, circa 53%, circa 54%, circa 55%, circa 56%, circa 57%, circa 58%, circa 59%, circa 60%, circa 61%, circa 62%, circa 63%, circa 64%, circa 65%, circa 66%, circa 67%, circa 68%, circa 69%, circa 70%, circa 71%, circa 72%, circa 73%, circa 74%, circa 75%, circa 76%,  
20 circa 77%, circa 78%, circa 79%, circa 80%, circa 81%, circa 82%, circa 83%, circa 84%, circa 85%, circa 86%, circa 87%, circa 88%, circa 89%, circa 90%, circa 91%, circa 92%, circa 93%, circa 94%, circa 95%, circa 96%, circa 97% oppure circa 98%.

Come ulteriore illustrazione, l'acqua può essere separatamente aggiunta in peso in una quantità di da circa 1% fino a circa 98%; da circa 10% fino a circa 70%; da circa  
25 10% fino a circa 40%; da circa 10% fino a circa 30%; da circa 20% fino a circa 30%; oppure da circa 25% fino a circa 30%.

In un'ulteriore forma di realizzazione l'acqua è aggiunta separatamente alla composizione farmaceutica in una quantità od ammontare sufficiente a raggiungere il peso desiderato della composizione farmaceutica. In una forma di realizzazione

aggiuntiva l'acqua è aggiunta separatamente in una quantità sufficiente ad ottenere il 100% in peso della composizione.

In una forma di realizzazione, il pH della composizione farmaceutica è adatto alla somministrazione ad un mammifero. In una ulteriore forma di realizzazione, il pH della composizione farmaceutica è adatto alla somministrazione alla pelle di un mammifero. In forme di realizzazione aggiuntive, il pH della composizione farmaceutica è adatto alla somministrazione per bocca, sublinguale, per iniezione, rettale, vaginale, oculare, nasale oppure orale ad un mammifero. In una forma di realizzazione, il pH della composizione farmaceutica è circa 3, circa 3,1, circa 3,2, circa 3,3, circa 3,4, circa 3,5, circa 3,6, circa 3,7, circa 3,8, circa 3,9, circa 4, circa 4,1, circa 4,2, circa 4,3, circa 4,4, circa 4,5, circa 4,6, circa 4,7, circa 4,8, circa 4,9, circa 5, circa 5,1, circa 5,2, circa 5,3, circa 5,4, circa 5,5, circa 5,6, circa 5,7, circa 5,8, circa 5,9, circa 6, circa 6,1, circa 6,2, circa 6,3, circa 6,4, circa 6,5, circa 6,6, circa 6,7, circa 6,8, circa 6,9, circa 7, circa 7,1, circa 7,2, circa 7,3, circa 7,4, circa 7,5, circa 7,6, circa 7,7, circa 7,8, circa 7,9, circa 8, circa 8,1, circa 8,2, circa 8,3, circa 8,4, circa 8,5, circa 8,6, circa 8,7, circa 8,8, circa 8,9, circa 9, circa 9,1, circa 9,2, circa 9,3, circa 9,4, circa 9,5, circa 9,6, circa 9,7, circa 9,8, circa 9,9 oppure circa 10. In modo illustrativo, il pH della composizione farmaceutica può essere da circa 3 a circa 10, da circa 4 a circa 8, da circa 4,5 a circa 6,5 oppure da circa 5 a circa 6.

## 20 Usi terapeutici

Il termine "quantità terapeuticamente efficace" o "quantità terapeuticamente e/o profilatticamente efficace" come qui utilizzato si riferisce ad una quantità di un composto o agente che è sufficiente a suscitare la risposta terapeutica e/o profilattica richiesta o desiderata, come il contesto del trattamento può richiedere.

25 Si capirà che una quantità terapeuticamente e/o profilatticamente efficace di un farmaco per un soggetto è dipendente, *inter alia*, dal peso corporeo del soggetto come pure da altri fattori noti all'esperto del ramo. Un "soggetto" al quale qui un agente terapeutico oppure una sua composizione possono essere somministrati include mammiferi, come un soggetto umano di entrambi i sessi e di qualunque età, ed include anche qualsiasi animale non umano, in particolare un animale domestico

oppure da compagnia; illustrativamente un gatto, un cane oppure un cavallo come anche animali da laboratorio come porcellini d'India.

I termini "trattare", "trattato", "trattando" e "trattamento" devono essere ampiamente intesi come riferiti a qualsiasi risposta a, oppure anticipazione di, una condizione medica in un mammifero, particolarmente un umano, ed includono ma non sono limitati a:

- i) prevenire che la condizione medica si manifesti in un soggetto, che può o non può essere predisposto alla condizione, ma al quale non è stata ancora diagnosticata la condizione e, concordemente il trattamento costituisce il trattamento profilattico per la condizione medica;
- ii) inibire la condizione medica, ad esempio, arrestando, diminuendo oppure ritardando l'insorgere, lo sviluppo oppure la progressione della condizione medica; oppure
- iii) alleviare la condizione medica, ad esempio causando la regressione della condizione medica oppure riducendo i sintomi della condizione medica.

In una forma di realizzazione, una quantità terapeuticamente efficace di un profarmaco del cannabidiolo è somministrata per trattare disordini legati all'uso di alcol e/o una malattia pancreatica come pancreatite, pancreatite acuta, pancreatite cronica oppure cancro del pancreas.

In altre forme di realizzazione, una quantità terapeuticamente efficace di profarmaco del cannabidiolo è somministrata per trattare disordini legati all'uso di alcol e/o condizioni mediche scelte dal gruppo consistente di: nausea, emesi, dolore, sindrome di disfacimento, disfacimento da HIV, nausea oppure vomito indotti dalla chemioterapia, disordini legati all'uso di alcol, distonia, sclerosi multipla, disordini infiammatori intestinali, artrite, dermatite, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, effetti antinfiammatori, anti-convulsivanti, anti-psicotici, antiossidanti, neuroprotettivi, anti-cancro, immunomodulatori, dolore neuropatico periferico, dolore neuropatico associato a nevralgia post-erpetica, neuropatia diabetica, fuoco di Sant'Antonio, ustioni, cheratosi attinica, piaghe ed ulcere della cavità orale, dolore da post-episiotomia, psoriasi, prurito, dermatite da contatto, eczema, dermatite

bollosa erpetiforme, dermatite esfoliativa, micosi fungoide, pemfigo, eritema multiforme severo (ad esempio sindrome di Stevens-Johnson), dermatite seborroica, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, sindrome di Reiter, gotta, condrocalcosi, dolore articolare secondario a dismenorrea, fibromialgia, dolore muscoloscheletrico, complicazioni post-operatorie neuropatiche, polimiosite, tenosinovite acuta non  
5 specifica, borsite, epicondilite, osteoartrite post-traumatica, osteoartrite, artrite reumatoide, sinovite, artrite giovanile reumatoide ed inibizione della crescita dei capelli.

In un'altra forma di realizzazione, i gel di cannabinoidi, includendo gli idrogel (che  
10 possono essere opzionalmente incorporati in un sistema a cerotto) e i gel idroalcolici, qui descritti, sono utilizzati in combinazione con microaghi e sono adatti all'uso per alleviare il dolore dell'osteoartrite delle articolazioni, come mani, piedi, caviglie, polsi, spalle, schiena, gomiti e ginocchia come anche il dolore acuto dovuto a distorsioni minori, strappi e contusioni.

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica che contiene un  
15 profarmaco del cannabidiolo è somministrata con l'uso di microaghi una volta al giorno al soggetto che lo necessita. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica contenente un profarmaco del cannabidiolo è somministrata mediante l'uso di microaghi due volte al giorno ad un soggetto che lo  
20 necessita. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è somministrata mediante l'uso di microaghi più di due volte al giorno, ad esempio tre, quattro, cinque, sei, sette oppure otto volte al giorno oppure una, due, tre, quattro, cinque, sei volte a settimana. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è somministrata settimanalmente, ogni due settimane, ogni tre  
25 settimane, ogni quattro settimane, ogni cinque settimane oppure ogni sei settimane.

#### **Forme di dosaggio farmaceutico**

Le composizioni farmaceutiche qui descritte sono utilizzate in una "quantità farmacologicamente efficace". Una "quantità farmacologicamente efficace" è la quantità di principio attivo farmaceutico nella composizione che è sufficiente a

rilasciare una quantità terapeutica di principio attivo farmaceutico durante l'intervallo di dosaggio nel quale la composizione farmaceutica è somministrata.

In una forma di realizzazione, la quantità della composizione farmaceutica (ad esempio il peso totale dell'idrogel) somministrata per rilasciare una quantità

5 terapeuticamente efficace del cannabinoide, come cannabidiolo oppure un profarmaco del cannabidiolo è di circa 0,01 g, circa 0,5 g, circa 0,1 g, circa 0,2 g, circa 0,3 g, circa 0,4 g, circa 0,5 g, circa 0,6 g, circa 0,7 g, circa 0,8 g, circa 0,9 g, circa 1 g, circa 1,1 g, circa 1,2 g, circa 1,3 g, circa 1,4 g, circa 1,5 g, circa 1,6 g, circa 1,7 g, circa 1,8 g, circa 1,9 g, circa 2 g, circa 2,1 g, circa 2,2 g, circa 2,3 g, circa 2,4  
10 g, circa 2,5 g, circa 2,6 g, circa 2,7 g, circa 2,8 g, circa 2,9 g, circa 3 g, circa 3,1 g, circa 3,2 g, circa 3,3 g, circa 3,4 g, circa 3,5 g, circa 3,6 g, circa 3,7 g, circa 3,8 g, circa 3,9 g, circa 4 g, circa 4,1 g, circa 4,2 g, circa 4,3 g, circa 4,4 g, circa 4,5 g, circa 4,6 g, circa 4,7 g, circa 4,8 g, circa 4,9 g, circa 5 g, circa 5,1 g, circa 5,2 g, circa 5,3 g, circa 5,4 g, circa 5,5 g, circa 5,6 g, circa 5,7 g, circa 5,8 g, circa 5,9 g, circa 6 g,  
15 circa 6,1 g, circa 6,2 g, circa 6,3 g, circa 6,4 g, circa 6,5 g, circa 6,6 g, circa 6,7 g, circa 6,8 g, circa 6,9 g, circa 7 g, circa 7,1 g, circa 7,2 g, circa 7,3 g, circa 7,4 g, circa 7,5 g, circa 7,6 g, circa 7,7 g, circa 7,8 g, circa 7,9 g, circa 8 g, circa 8,1 g, circa 8,2 g, circa 8,3 g, circa 8,4 g, circa 8,5 g, circa 8,6 g, circa 8,7 g, circa 8,8 g, circa 8,9 g, circa 9 g, circa 9,1 g, circa 9,2 g, circa 9,3 g, circa 9,4 g, circa 9,5 g, circa 9,6 g, circa  
20 9,7 g, circa 9,8 g, circa 9,9 g o circa 10 g.

In modo illustrativo, la quantità della composizione farmaceutica somministrata per rilasciare una quantità terapeuticamente efficace di un profarmaco del cannabidiolo è di da circa 0,01 g fino a circa 10 g, da circa 0,01 g fino a circa 6 g, da circa 0,01 g fino a circa 4 g oppure da circa 0,01 g fino a circa 2 g.

25 In una forma di realizzazione, un'unità di dosaggio singola di qualsiasi composizione farmaceutica qui descritta comprende una quantità terapeuticamente efficace oppure una quantità terapeuticamente e/o profilatticamente efficace di un profarmaco del cannabidiolo.

In una forma di realizzazione le composizioni farmaceutiche qui descritte sono adatte  
30 alla somministrazione transdermica, in combinazione con una matrice a microaghi,

comprendente il sistema di rilascio transdermico del farmaco a microaghi. In un'altra forma di realizzazione, i sistemi di rilascio transdermico del farmaco a microaghi sono adattati per la somministrazione in e/o intorno all'addome, alla schiena, al torace, alle gambe, alle braccia, al cuoio capelluto oppure ad altra superficie della pelle adatta e possono includere composizioni nelle quali il cannabinoide o il profarmaco del cannabinoide è somministrato in cerotti (che possono opzionalmente contenere un idrogel), unguenti, creme, sospensioni, lozioni, paste, gel, idrogel (che possono essere opzionalmente incorporati in un cerotto), spray, schiume oppure oli.

5

In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte comprendono un cannabinoide, come cannabidiolo oppure un profarmaco del cannabidiolo, in una composizione farmaceutica in gel oppure simil-gel, che sono somministrabili transdermicamente, in combinazione con una matrice a microaghi, come parte di un sistema di rilascio transdermico del farmaco a microaghi.

10

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte sono adatte alla somministrazione topica, in combinazione con una matrice a microaghi, comprendente il sistema di rilascio topico del farmaco a microaghi. In un'altra forma di realizzazione, i sistemi di rilascio topico del farmaco a microaghi sono adattati per la somministrazione in e/o intorno all'addome, alla schiena, al torace, alle gambe, alle braccia, al cuoio capelluto oppure ad altra superficie adatta della pelle e possono includere composizioni nelle quali un cannabinoide, quale cannabidiolo oppure profarmaco del cannabidiolo, venga somministrato in cerotti (che possono opzionalmente contenere un idrogel), unguenti, creme, sospensioni, lozioni, paste, gel, idrogel (che possono essere opzionalmente incorporate in un cerotto), spray, schiume oppure oli.

15

In un'altra forma di realizzazione le composizioni farmaceutiche qui descritte comprendono un cannabinoide, come ad esempio cannabidiolo o un profarmaco del cannabidiolo, in una composizione farmaceutica in gel o simil-gel che sono transdermicamente somministrabili in combinazione con una matrice a microaghi, come parte di un sistema di rilascio topico del farmaco a microaghi.

20

In una forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte sono somministrate attraverso un sistema di rilascio transdermico modulato da membrana

25

30

utilizzato in combinazione con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. In una forma di realizzazione del sistema di rilascio del farmaco a microaghi, questo sistema di rilascio transdermico modulato da membrana  
5 comprende un serbatoio che contiene un cannabinoide (ad esempio cannabidiolo) oppure un profarmaco di cannabinoide (ad esempio un profarmaco del cannabidiolo) che deve essere somministrato transdermicamente al paziente può essere incapsulato in un compartimento poco profondo formato da un sostegno impermeabile al farmaco ed una membrana polimerica che controlla la velocità attraverso la quale il  
10 cannabinoide passa in modo controllato in combinazione con una matrice a microaghi. In un'altra forma di realizzazione, la superficie esterna della membrana ha uno strato sottile di un polimero farmaco-compatibile, ipoallergenico adesivo (ad esempio, silicone oppure poliacrilato adesivo) che viene applicato per ottenere un intimo contatto con la pelle del mammifero.

15 In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte sono somministrate attraverso un sistema transdermico adesivo a diffusione controllata utilizzato in combinazione con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. In queste forme di realizzazione la composizione agisce come  
20 un serbatoio mediante dispersione diretta di un cannabinoide (ad esempio cannabidiolo) oppure di un profarmaco di cannabinoide (ad esempio un profarmaco del cannabidiolo) che deve essere rilasciato in un polimero adesivo e quindi distribuzione dell'adesivo medicato sopra un foglio liscio di membrana di sostegno impermeabile al farmaco per formare un sottile strato con serbatoio di principio  
25 attivo farmaceutico. Opzionalmente, strati addizionali di polimero adesivo non medicato che controlla la velocità con uno spessore costante sono posizionati sopra lo strato del serbatoio del farmaco per produrre un sistema di rilascio del farmaco adesivo a diffusione controllata. Il risultante sistema transdermico adesivo a diffusione controllata è quindi applicato all'area desiderata della pelle di un  
30 mammifero in combinazione con una matrice a microaghi.

In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte sono somministrate attraverso sistemi a matrice del tipo a dispersione in combinazione con matrici a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un "sistema di rilascio del farmaco a microaghi". Il sistema del tipo a dispersione comprende un serbatoio contenente un profarmaco del cannabidiolo che può essere formato disperdendo omogeneamente il cannabinoide o il profarmaco del cannabinoide in una matrice polimerica idrofila oppure lipofila. Il polimero medicato è quindi modellato in un disco medicato con un'area superficiale definita e uno spessore controllato che viene incollato sopra un piatto di base occlusivo in un compartimento fabbricato da un supporto impermeabile al farmaco. Il polimero adesivo è distribuito lungo la circonferenza a formare una striscia di bordo adesivo attorno al disco medicato. Il risultante sistema di tipo a dispersione è quindi applicato all'area desiderata della pelle in combinazione con una matrice a microaghi.

In ancora un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte sono somministrate mediante sistemi a microserbatoio in combinazione con matrici a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un "sistema di rilascio del farmaco a microaghi". Il sistema a microserbatoio comprende un serbatoio di farmaco che è formato sospendendo in primo luogo le particelle di un profarmaco del cannabidiolo in una soluzione acquosa di un polimero solubile in acqua e quindi disperdendolo omogeneamente in un polimero lipofilo mediante forza meccanica ad elevato taglio a formare un largo numero di serbatoi microscopici sferici non filtrabili del cannabinoide o del profarmaco del cannabinoide. Questa dispersione instabile è rapidamente stabilizzata reticolando immediatamente il polimero che produce un disco polimerico medicato con un'area superficiale costante e spessore fisso. Viene prodotto un sistema a microserbatoio nel quale il disco medicato è posizionato al centro e circondato da un bordo adesivo. Il risultante sistema a microserbatoio è quindi applicato all'area desiderata della pelle in combinazione con una matrice a microaghi.

In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte sono somministrate mediante uno strato monolitico, comprendente un profarmaco del

cannabidiolo ed un adesivo, in combinazione con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. Il cannabinoide può essere mescolato con un adesivo (ad esempio, tipo silicone, disponibile da Dow Corning ed altri produttori) in un solvente (ad esempio cloruro di metilene oppure etil acetato). La miscela risultante verrebbe quindi estrusa su un film di supporto di poliestere fino ad uno spessore uniforme di 100 µm oppure maggiore con un applicatore di film umido di precisione. Il solvente è lasciato evaporare in una stufa essiccante e il risultante “cerotto” è tagliato a dimensione appropriata. Diverse composizioni del cerotto saranno preparate fino a che vengono ottenute la desiderata velocità di flusso dello stato stazionario e le proprietà adesive. Si possono fare tentativi con diversi adesivi, come si può variare la quantità di adesivo nella composizione (Nalluri, Milligan et al. 2005). Risultati idonei sono stati ottenuti preparando cerotti monolitici con DURO-TAK 387-2051, che è un adesivo acrilato-vinil acetato non curativo sensibile alla pressione da National Starch Chemical Company. Possono essere opzionalmente incorporati diversi solventi (ad esempio isopropil miristato, glicole propilenico) nella composizione con lo scopo di ottimizzare la velocità di rilascio del principio attivo farmaceutico. In una forma di realizzazione ulteriore, le composizioni farmaceutiche qui descritte sono somministrate mediante il sistema a serbatoio in combinazione con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. Il profarmaco del cannabidiolo e qualsiasi eccipiente(i) possono essere formulati in un gel e sigillati tra uno strato di rilascio e un materiale di supporto impermeabile come poliestere o altro materiale adatto noto ad un esperto del ramo. Sono state trovate essere adatte membrane di etil vinil acetato con adesivi acrilici. In ciascuna delle precedenti forme di realizzazione, il cerotto sarebbe quindi applicato all’area desiderata della pelle in combinazione con una matrice a microaghi. Possono essere preparate composizioni di cerotti adesivi che contengono diverse cariche di una composizione farmaceutica comprendente un profarmaco del cannabidiolo che deve essere rilasciato trasdermicamente utilizzando adesivi DURO-

TAK (National Starch and Chemical Company, USA). Quantità appropriate di adesivo e di farmaco possono essere sonicate per dieci minuti, distribuite sopra il liner di rilascio (9742 Scotchpak, 3M, St. Paul, MN) con un applicatore di film umido (Paul N. Gardner Company Inc., Pompano Beach, FL) programmato a 40 mil  
5 di spessore e mantenuto a temperatura ambiente per un'ora e quindi a 70°C in una stufa per dieci minuti (per rimuovere qualsiasi solvente residuo). I cerotti verrebbero quindi coperti con una membrana di supporto (CoTran 9722, 3M, St. Paul, MN), saranno tagliati in dimensioni appropriate e potranno essere quindi immagazzinati in un essiccatore per ulteriore studio. I cerotti risultanti verrebbero quindi applicati  
10 all'area della pelle desiderata in combinazione con una matrice a microaghi.

In ulteriori forme di realizzazione, può essere utilizzata una combinazione di due o più tipi di adesivi, come ad esempio DURO-TAK 900A e un adesivo di silicone come quello prodotto da DOW, in un rapporto da 1:99 a 99:1, in modo da ottimizzare le velocità di rilascio e la solubilità del farmaco.

15 In altre forme di realizzazione possono essere utilizzati adesivi aggiuntivi che sono adatti per preparare sistemi a cerotto per il rilascio transdermico, quali cerotti includono poliisobutilene, acrilati, silicone e combinazioni dei precedenti. Possono essere trovati adesivi aggiuntivi nella domanda di brevetto statunitense n. 11/860,432 pubblicata come US 2008/0076789 il 27 marzo 2008.

20 In un'altra forma di realizzazione illustrativa, il cerotto transdermico che incorpora un profarmaco del cannabidiolo è applicato all'area della pelle desiderata in combinazione con una matrice a microaghi ed è capace di controllare il rilascio del principio attivo farmaceutico in modo tale che il rilascio transdermico del principio attivo farmaceutico al soggetto sia sostanzialmente uniforme e sostenuto per un  
25 periodo di circa 1 ora, circa 2 ore, circa 3 ore, circa 4 ore, circa 6 ore, circa 12 ore, circa 24 ore, circa 48 ore, circa 72 ore, circa 96 ore, circa 5 giorni, circa 6 giorni o circa 7 giorni. In una forma di realizzazione alternativa, il cerotto incorpora ulteriormente un potenziatore di penetrazione e/o un COX inibitore e include opzionalmente un idrogel. Tale cerotto transdermico, che può essere utilizzato nella  
30 pratica dei metodi qui descritti, può prendere la forma di un corpo occlusivo. In

pratica, il corpo occlusivo, che include la composizione farmaceutica che comprende un COX inibitore, un potenziatore di penetrazione e un profarmaco del cannabidiolo è applicato all'area desiderata della pelle in combinazione con una matrice a microaghi per il rilascio transdermico oppure topico di un principio attivo farmaceutico.

In un'altra forma di realizzazione, le composizioni farmaceutiche qui descritte sono somministrate tramite un idrogel in combinazione con matrici a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un "sistema di rilascio del farmaco a microaghi". In una forma di realizzazione, l'idrogel è tagliato ad ottenere una forma e una dimensione appropriate e lasciato ad equilibrare con una soluzione di carico che contiene un cannabinoide oppure un profarmaco del cannabinoide. In una forma di realizzazione, la soluzione di carico comprende un profarmaco del cannabidiolo, polietilen glicole, etanolo, benzil alcol ed acqua. In un'altra forma di realizzazione, l'idrogel comprende un profarmaco del cannabidiolo.

L'idrogel sarebbe quindi applicato all'area desiderata della pelle in combinazione con una matrice a microaghi. Opzionalmente, l'idrogel può essere incorporato in un cerotto che può essere applicato all'area desiderata della pelle in combinazione con una matrice a microaghi. Esempi di idrogel adatti includono AquaSite® (Derma Science, Inc., Princeton, NJ), AquaFlo® Hydrogel Wound Dressing (The Kendall Company, Mansfield, MA), AquaClear® (Hartmann-Conco Inc., Rock Hill, SC) e 3M™ Tegaderm™ Hydrocolloid Dressing (3M, St. Paul, MN).

Un "idrogel" (noto anche come aquagel) è un gel polimerico idrocolloidale che comprende un polimero idrofilo naturale oppure sintetico che forma il gel disperso in acqua. I polimeri idrofili includono gomme naturali, come ad esempio gomma sterculia, gomma di guar, farina di semi di carrube, gomma arabica, gomma adragante, agar, acido alginico, carragenina oppure altri polisaccaridi; polisaccaridi sinteticamente modificati, come ad esempio carbossimetil cellulosa, carbossipropil cellulosa e maltodestrina; e polimeri sintetici, come ad esempio poliacrilammide, acido poliacrilico, ammina poliquaternaria e polisolfonato. Gli idrogel sono altamente assorbenti, flessibili e simili al tessuto naturale.

Una forma di realizzazione qui descritta impiega una confezione avente un liner di polietilene compatibile con una composizione farmaceutica comprendente un profarmaco del cannabidiolo. La confezione può contenere una dose singola oppure una dose multipla.

### 5 **ESEMPI**

Esempi che non ricadono entro lo scopo delle rivendicazioni sono solo a scopo illustrativo.

#### **Esempio 1**

1) Una composizione farmaceutica, comprendente un profarmaco del cannabidiolo ed opzionalmente un potenziatore di penetrazione e/o un COX inibitore, è somministrata mediante un sistema di rilascio transdermico modulato da membrana in combinazione con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. Il serbatoio della composizione è incapsulato in un  
15 compartimento poco profondo sagomato da un supporto impermeabile al farmaco e una membrana polimerica che controlla la velocità attraverso la quale il profarmaco del cannabidiolo passa in modo controllato. La superficie esterna della membrana ha uno strato sottile di un polimero adesivo ipoallergenico compatibile con il farmaco (ad esempio, silicone, adesivo poliisobutilene o poliacrilato) che viene applicato per  
2) ottenere un intimo contatto del sistema transdermico con la pelle del mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una malattia oppure una condizione che risponde alla terapia con cannabinoidi, come ad esempio pancreatite acuta o cronica, cancro del pancreas, dolore, infiammazione oppure disordini legati all’uso dell’alcol.

#### 25 **Esempio 2**

Una composizione farmaceutica, comprendente un profarmaco del cannabidiolo ed opzionalmente un potenziatore di penetrazione e/o un COX inibitore, viene somministrata mediante un sistema transdermico a diffusione adesiva controllata in combinazione con la matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e  
30 la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a

microaghi". La composizione farmaceutica è formulata per agire come un polimero adesivo che contiene un profarmaco del cannabidiolo. La composizione adesiva medicata è distribuita su un foglio piano di membrana di supporto impermeabile al farmaco e forma uno strato sottile di serbatoio di principio attivo farmaceutico. La  
5 composizione farmaceutica è quindi somministrata alla pelle di un mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una malattia oppure una condizione che risponde ad una terapia con cannabinoide, come pancreatite acuta oppure cronica, cancro del pancreas, dolore, infiammazione oppure disordini legati all'uso di alcol.

### 10 **Esempio 3**

Una composizione farmaceutica comprendente un profarmaco del cannabidiolo ed opzionalmente un potenziatore di penetrazione e/o un COX inibitore, è somministrata mediante un sistema transdermico adesivo a diffusione controllata in  
15 combinazione con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un "sistema di rilascio del farmaco a microaghi". Almeno uno strato di polimero adesivo non medicato che controlla la velocità, con uno spessore costante, è posto sulla sommità della composizione farmaceutica per produrre un sistema adesivo di rilascio del farmaco a diffusione controllata. Il risultante sistema transdermico adesivo a diffusione controllata è  
20 quindi applicato all'area desiderata della pelle di un mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una malattia oppure una condizione che risponde alla terapia con cannabinoide, ad esempio pancreatite acuta oppure cronica, cancro del pancreas, dolore, infiammazione oppure disordini legati all'uso di alcol.

### 25 **Esempio 4**

Una composizione farmaceutica, comprendente un profarmaco del cannabidiolo ed opzionalmente un potenziatore della penetrazione e/o un COX inibitore, è somministrata mediante un sistema a matrice del tipo a dispersione in combinazione  
30 con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un "sistema di rilascio del farmaco a microaghi". La composizione è formata disperdendo omogeneamente un profarmaco del

cannabidiolo in una matrice polimerica. La composizione polimerica medicata è quindi sagomata in un disco con area superficiale definita e spessore controllato. Il disco è quindi incollato su un piatto di base oclusivo in un compartimento fabbricato da un supporto impermeabile al farmaco. Un polimero adesivo è distribuito lungo la circonferenza del disco della composizione a formare una striscia di bordo adesivo intorno al disco. Il sistema transdermico risultante del tipo a dispersione è quindi applicato all'area desiderata della pelle di un mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una malattia o una condizione che risponde alla terapia con cannabinoide, quale pancreatite acuta oppure cronica, cancro del pancreas, dolore, infiammazione oppure disordini legati all'uso di alcol.

#### **Esempio 5**

Una composizione farmaceutica, comprendente un profarmaco del cannabidiolo ed opzionalmente un potenziatore della penetrazione e/o un COX inibitore, viene somministrata mediante sistemi a microserbatoio in combinazione con la matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un "sistema di rilascio del farmaco a microaghi". Il serbatoio della composizione è formato sospendendo in primo luogo le particelle del profarmaco del cannabidiolo in una soluzione acquosa di un polimero solubile in acqua. La sospensione è quindi omogeneamente dispersa in un polimero lipofilo mediante forza meccanica ad elevato taglio a formare un largo numero di serbatoi sferici microscopici non filtrabili. Questa dispersione instabile è velocemente stabilizzata reticolando immediatamente il polimero che produce un disco polimerico medicato con un'area superficiale costante e spessore fisso. Il disco medicato è posizionato al centro ed è circondato da un bordo adesivo. Il sistema transdermico risultante a microserbatoio è quindi somministrato all'area desiderata della pelle di un mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per il trattamento di un disturbo o di una condizione che risponde alla terapia con cannabinoide, come pancreatite acuta oppure cronica, cancro del pancreas, dolore, infiammazione o disordini legati all'uso di alcol.

#### **Esempio 6**

Una composizione farmaceutica, comprendente un profarmaco del cannabidiolo ed opzionalmente un potenziatore di penetrazione e/o un COX inibitore viene somministrata mediante uno strato monolitico ed un adesivo, in combinazione con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. La composizione è mescolata con un adesivo (ad esempio di tipo silicone, disponibile da Dow Corning ed altri produttori) in un solvente (ad esempio metilene cloruro o etil acetato). Questa miscela risultante è quindi estrusa su un film di supporto di poliestere ad uno spessore uniforme di circa 100 micron o maggiore con un applicatore di film umido di precisione. Il solvente è lasciato evaporare in una stufa essiccante ed il “cerotto” risultante viene tagliato alla dimensione appropriata. La composizione farmaceutica è quindi somministrata alla pelle del mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una malattia o condizione che risponde alla terapia con cannabinoide, come pancreatite, cancro del pancreas, dolore, infiammazione o disordini legati all’uso di alcol.

#### **Esempio 7**

Una composizione farmaceutica, comprendente un profarmaco del cannabidiolo ed opzionalmente un potenziatore di penetrazione e/o un COX inibitore, è somministrata come un cerotto a serbatoio in combinazione con la matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. La composizione è un gel che viene sigillato tra uno strato di rilascio ed un materiale di supporto impermeabile, come poliestere. Il cerotto è così somministrato all’area desiderata della pelle di un mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una malattia oppure una condizione che risponde alla terapia con cannabinoide, come pancreatite acuta oppure cronica, cancro del pancreas, dolore, infiammazione oppure disordini legati all’uso di alcol.

#### **Esempio 8**

Una composizione farmaceutica, comprendente un profarmaco del cannabidiolo ed opzionalmente un potenziatore di penetrazione e/o un COX inibitore in una

composizione in gel, viene somministrata insieme alla matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. La composizione in gel viene preparata e immagazzinata in una confezione che ha un liner in polietilene compatibile con la composizione farmaceutica. La confezione può contenere una dose unitaria oppure dosi multiple. La composizione è somministrata aprendo la confezione, rimuovendo una dose della composizione ed applicandola alla pelle di un mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una malattia oppure una condizione che risponde alla terapia con cannabinoidi, come pancreatite acuta oppure cronica, cancro del pancreas, dolore, infiammazione o disordini legati all’uso di alcol. In una forma di realizzazione, la pelle trattata viene occlusa con un bendaggio occlusivo da indossare a lungo termine. In un’altra forma di realizzazione, la pelle trattata è occlusa con un bendaggio occlusivo da indossare a breve termine.

#### **Esempio 9**

Una composizione farmaceutica, comprendente un profarmaco del cannabidiolo e opzionalmente un potenziatore di penetrazione e/o un COX inibitore in una composizione in gel, viene somministrata in combinazione con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. La composizione in gel è preparata e immagazzinata in un contenitore rigido multidose (ad esempio, con una pompa manuale) che ha un inserto a pacchetto a foglio più largo. Il pacchetto più largo comprende un liner di polietilene. La composizione è quindi somministrata alla pelle del mammifero in combinazione con la matrice a microaghi per trattare una malattia o condizione che risponde alla terapia con cannabinoidi, come pancreatite acuta oppure cronica, cancro del pancreas, dolore, infiammazione oppure disordini legati all’uso di alcol. In una forma di realizzazione, la pelle trattata è occlusa con un bendaggio occlusivo da indossare a lungo termine. In un’altra forma di realizzazione, la pelle trattata è occlusa con un bendaggio occlusivo da indossare a breve termine.

#### **Esempio 10**

Una composizione farmaceutica, comprendente un profarmaco del cannabidiolo e opzionalmente un potenziatore di penetrazione e/o un COX inibitore in un idrogel, è somministrata in combinazione con una matrice a microaghi. Insieme, la composizione farmaceutica e la matrice a microaghi comprendono un “sistema di rilascio del farmaco a microaghi”. L'idrogel comprendente il profarmaco del cannabidiolo è applicato all'area desiderata della pelle del mammifero in combinazione con una matrice a microaghi per trattare una malattia oppure una condizione che risponde alla terapia con cannabinoide, come pancreatite acuta oppure cronica, cancro del pancreas, dolore, infiammazione oppure disordini legati all'uso di alcol. In una forma di realizzazione, la pelle trattata viene occlusa con un bendaggio occlusivo da indossare a lungo termine. In un'altra forma di realizzazione la pelle trattata è occlusa con un bendaggio occlusivo da indossare a breve termine.

### **Esempio 11**

Risultati di permeazione della soluzione per un profarmaco del cannabidiolo con microaghi.

#### a) Sintesi di un profarmaco del cannabidiolo (ALL00179)

Betaina anidra è stata convertita all'acil cloruro utilizzando tionil cloruro. Cannabidiolo (CBD) (273,23 mg, 0,00087 moli), trietilammina (263,6 mg, 0,00261 mol) e la betaina convertita (374,2 mg, 0,00218 mol) sono stati combinati in 5 mL di diclorometano secco sotto argon. La miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione a temperatura ambiente (RT) per due ore. Ulteriore trietilammina (175,7 mg, 0,00174 moli) e betaina acil cloruro (149,7 mg, 0,00087 moli) sono state aggiunte alla miscela di reazione insufflando con argon. La miscela è stata mantenuta in agitazione per un'altra ora a RT.

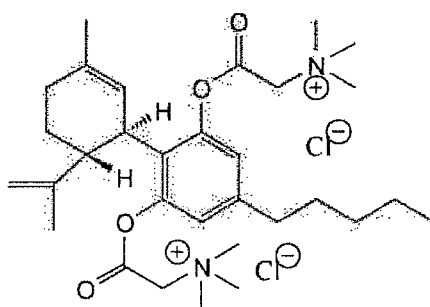
La miscela di reazione è stata trasferita ad un imbuto separatore che contiene 50 mL ciascuno di acetonitrile ed acqua saturata con sodio cloruro. I contenuti del pallone sono stati bene agitati e gli strati lasciati separare. Lo strato di acetonitrile è stato raccolto e la maggior parte dell'acqua residua è stata rimossa agitando per un'ora con sodio solfato anidro. Il sodio solfato anidro è stato rimosso per filtrazione e l'acetonitrile trasferito ad un pallone con fondo tondo. Il volume di acetonitrile è

stato ridotto mediante evaporazione rotatoria fino a che rimaneva una piccola quantità di acqua. La rimanente acqua è stata trasferita ad un pallone Erlenmeyer contenente acetonitrile ed ancora l'acqua residua è stata rimossa con solfato di sodio anidro. La miscela è stata ancora filtrata ed il filtrato è stato raccolto in un pallone con fondo tondo. L'acetonitrile è stato completamente rimosso mediante evaporazione rotatoria ed alto vuoto. La polvere scura ottenuta è stata trasferita ad una fiala, sigillata ed immagazzinata a -20°C.

ALL00179 è stato analizzato mediante LC/MS utilizzando elettrospray in modalità ione positivo. Lo spettro di massa del composto è stato osservato come segue:  $m/z = 513,426$  ( $M^+$ , nessun controione cloruro, abbondanza 6%),  $m/z = 414,358$  ( $M^+$  - una catena betainica, nessun controione cloruro, 8%),  $m/z = 257,357$  (90%),  $m/z = 223,363$ , (100%).

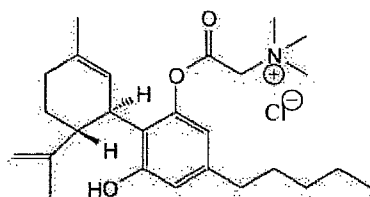
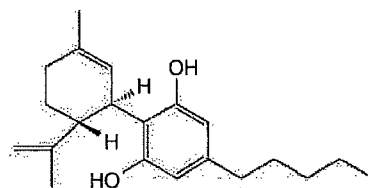
Per ALL00179, il  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ ) era come segue:  $\delta=7.04$  (2H, s, ArH); 5,16 (1H, s, H-2); 4,70-4,84 (4H, m,  $CH_2CO_2$ ); 3,56-3,65 (1H, m, H-3); 3,42 (18H, s,  $N(CH_3)_3$ ); 2,60-2,70 (1H, m); 2,60-2,66 (2H, m,  $CH_2$  benzilico); 2,32-2,44 (1H, m); 2,04-2,13 (1H, m); 1,79-1,88 (2H, m); 1,70 (3H, br s, 7-Me); 1,59-1,68 (2H, m); 1,56 (3H, s, 10-Me); 0,90 (3H, t,  $J=7,0$ ,  $CH_2CH_3$ ).

In modo illustrativo, la struttura molecolare di AL00179 come mostrata sotto:



#### b) Stabilità del profarmaco del cannabidiolo

La stabilità del profarmaco in plasma umano è stata effettuata per monitorare la conversione di ALL00179 alla forma mono-sostituita, ALL00180, e a CBD. La struttura molecolare di ALL00180 e CBD sono mostrate sotto:

**ALL00180****CBD**

5 **Tabella 1. Peso molecolare di cannabidiolo e profarmaci del cannabidiolo**

Composto	Peso molecolare
Cannabidiolo	314,4
ALL00179	585,65
ALL00180	450,05

10

ALL00179 è stato posto in una soluzione donatrice di ddH<sub>2</sub>O al 100% per verificare la stabilità chimica.

La purezza iniziale di ALL00179 era 94,7% di ALL00179, 5,3% di ALL00180 e 0% di CBD. Dopo 72 ore ad RT in ddH<sub>2</sub>O, il livello di purezza è stato determinato essere

15

**Tabella 2. Stabilità di ALL00179 in plasma umano**

Percentuale di profarmaco e CBD al tempo (min)							
Profarmaco	0*	5	10	20	30	60	120
<b>CBD</b>	4,7	30,2	55,1	77,1	89,4	97,6	100
<b>ALL00179</b>	9,2	3,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>ALL00180</b>	86,1	66,8	44,9	22,9	10,6	2,4	0,0

20

\*Il punto temporale 0 richiedeva approssimativamente 1 minuto di tempo di miscelazione e prelievo dopo l'aggiunta di ALL0179 al plasma umano e prima che il campione venisse posto in acetonitrile per estrazione ed analisi. La soluzione spiking è stata mostrata contenere almeno 88% di ALL00179.

25

ALL00179 è stato rapidamente idrolizzato alla forma profarmaco monosostituita, ALL0180, che è ulteriormente idrolizzata a CBD.

c) Studio di diffusione.

5 Il fine dello studio di diffusione è stato di determinare se la pelle trattata con microaghi (MN) permettesse la rapida permeazione di un profarmaco di CBD solubile in acqua (ALL00179) rispetto a CBD.

10 Brevemente, è stato utilizzato lo spessore completo della pelle di maiale dello Yucatan (YP) per effettuare gli studi con microaghi. Lo spessore medio della pelle di YP era approssimativamente di  $1,0 \pm 0,1$  mm. E' stato utilizzato per gli studi di permeazione della pelle un sistema di diffusione cellulare flow-through PermeGear (In-Line, Hellertown, PA). Sono stati effettuati un centinaio di inserimenti di microaghi nella pelle prima del montaggio nel sistema di diffusione flow-through trattando la pelle 20 volte con una matrice che contiene 5 microaghi. Ogni cellula è stata caricata con 250  $\mu$ L o di CBD (n=4) oppure di ALL00179 (n=5) 318 mM ed  
15 occlusa con otturatori di gomma. E' stato utilizzato etanolo al dieci per cento in acqua come soluzione ricevente. Sono stati raccolti campioni ad intervalli di sei ore per un totale di 48 ore (si veda Figura 1 per il profilo di permeazione)

20 **Tabella 3: Condizioni HPLC di CBD e profarmaci di CBD, ALL00179 ed ALL00180, per studi di diffusione *in vitro* con microaghi e studi di stabilità nel plasma.**

<b>Colonna</b>	Colonna Brownlee <sup>®</sup> C <sub>18</sub> fase inversa Spheri VL, 5 μm, (4,6 x 220 mm) con una colonna di guardia Brownlee <sup>®</sup> C <sub>18</sub> fase inversa, 5 μm (3,2 x 150 mm)
<b>Fase mobile</b>	85:15 acetonitrile:0,05% acido trifluoroacetico, pH 3 con trietilammina, con 5% di acetonitrile
<b>Velocità di Flusso</b>	1,5 mL/min
<b>Lunghezza d'onda</b>	210 nm
<b>Volume di iniezione</b>	100 μL (campioni di diffusione e rispettivi standard) 20 μL (campioni di pelle, campioni donatori e rispettivi standard)
<b>Tempo di esecuzione</b>	9,5 min
<b>Tempi di ritenzione</b>	Cannabidiolo (CBD) = 3,6 min ALL00179 = 8,2 min ALL00180 = 5,6 min

20 **Tabella 4. Dati di permeazione per Cannabidiolo (n=4) e CBD totale da ALL00179 (n=5) in una soluzione al 100% donatrice di ddH<sub>2</sub>O attraverso la pelle di maiale dello Yucatan dopo trattamento con microaghi**

5

Composto	Conc pelle 48 h ( $\mu\text{mol/g}$ )	Cumulativo qta (nmol) 48 h	Flusso ( $\text{nmol/l/cm}^2/\text{h}$ )	Tempo di ritardo (h)
Cannabidiolo (CBD) (trattato MN)	$0,12 \pm 0,09$	$0,0 \pm 0,0$	$0,0 \pm 0,0$	ND
CBD* totale da ALL00179 (trattato MN)	<b><math>2,4 \pm 2,8</math></b>	<b><math>3110,7 \pm 686,0</math></b>	<b><math>63,2 \pm 11,4</math></b>	<b><math>2,5 \pm 3,0</math></b>

\*

10

CBD totale = equivalenti di cannabidiolo totali rilasciati nella forma di cannabidiolo e/o profarmaci ALL00179 ed ALL00180

15

20

25

Come si può vedere nella tabella sopra, l'elevata permeazione cumulativa ed i valori di flusso sono stati ottenuti utilizzando una forma solubile in acqua di CBD (ALL00179). Allo stesso modo brevi tempi di ritardo sono stati osservati durante lo studio per la pelle trattata con ALL00179. Gli studi precedenti hanno mostrato che la permeazione di ALL00179 e CBD attraverso la pelle intatta (non trattata con MN, soluzione donatrice di ddH<sub>2</sub>O al 100%), non davano flusso e il farmaco veniva rilevato nella pelle in quantità molto piccole ( $0,09 \pm 0,03 \mu\text{mol/g}$  equivalenti di CBD sulla pelle per ALL00179 e nessuno per CBD). In questo studio, la quantità totale di CBD rilasciata da una soluzione donatrice che contiene 25 mg di ALL00179 è stata  $0,2 \pm 0,1 \text{ mg}$  equivalenti totali di CBD nella pelle e  $1,0 \pm 0,2 \text{ mg}$  equivalenti totali di CBD nella soluzione ricevente dopo 48 ore. Questo ammonta ad approssimativamente 4,8% del totale di ALL00179 nella soluzione donatrice. Analisi delle soluzioni donatrici alla fine dello studio hanno mostrato  $84,3 \pm 2,6 \%$  di ALL00179,  $15,7\% \pm 2,6\%$  di ALL00180 e 0% di CBD.

Come comparazione, la permeazione da un sistema in gel ottimizzato di cannabidiolo (2,5% p/p) attraverso pelle umana intatta trattata con dermatomo, dosato ogni 12 ore, dava un flusso di  $5,2 \text{ nmol/cm}^2/\text{h}$ . Il flusso di CBD totale da ALL00179 dopo trattamento MN della pelle di maiale dello Yucatan a spessore

completo era  $63,2 \pm 11,4$  nmol/cm<sup>2</sup>/h, risultando in un potenziamento del flusso di 12,2 volte.

L'uso dei termini "un" e "il" e simili riferimenti nel contesto di questa descrizione (specialmente nel contesto delle seguenti rivendicazioni) deve essere interpretato a coprire sia il singolare che il plurale, a meno che non venga qui indicato in modo diverso o sia chiaramente in contraddizione rispetto al contesto. Tutti i metodi e i singoli passaggi di metodo qui descritti possono essere effettuati in qualsiasi ordine adatto oppure simultaneamente, a meno che non sia diversamente qui indicato oppure sia chiaramente in contraddizione rispetto al contesto. L'uso di qualsiasi e di tutti gli esempi oppure il linguaggio esemplificativo (ad esempio, quale preferito, preferibilmente) qui fornito, è inteso solo ad illustrare ulteriormente il contenuto della descrizione e non pone un limite allo scopo, o varietà di equivalenti al quale le rivendicazioni annesse sono intitolate. Nessun linguaggio nella descrizione dovrebbe essere inteso come indicare come essenziale alla pratica della presente invenzione qualsiasi elemento non rivendicato.

Forme di realizzazione alternative dell'invenzione rivendicata sono qui descritte, incluso il modo migliore conosciuto agli inventori per praticare l'invenzione rivendicata. Di queste, variazioni delle forme di realizzazione descritte diventeranno chiare a coloro che hanno ordinaria capacità nell'arte, leggendo la precedente descrizione. Gli inventori si aspettano che gli esperti nell'arte impieghino tali variazioni in modo appropriato (ad esempio, alterando oppure combinando caratteristiche o forme di realizzazione), e gli inventori intendono che l'invenzione venga praticata altrimenti rispetto a quanto descritto.

L'uso di valori numerici individuali sono dichiarati essere approssimazioni dal momento che i valori venivano preceduti dalla parola "circa" oppure "approssimativamente". Similmente, i valori numerici nei diversi intervalli specificati in questa domanda di brevetto, a meno che sia espressamente indicato altrimenti, sono dichiarati come approssimazioni dal momento che i valori minimo e massimo entro gli intervalli dichiarati erano entrambi preceduti dalla parola "circa" o "approssimativamente". In questo modo, variazioni sopra e sotto gli intervalli

dichiarati possono essere utilizzate per ottenere sostanzialmente gli stessi risultati dei valori all'interno degli intervalli. Come qui utilizzati, i termini "circa" e "approssimativamente" quando riferiti ad un valore numerico devono avere i loro significati semplici ed ordinari per una persona esperta del ramo rispetto al quale

5 l'oggetto descritto è più strettamente correlato, oppure l'arte rilevante all'intervallo o all'elemento in questione. La portata dell'allargamento dall'esatto valore numerico dipende da molti fattori. Per esempio, alcuni dei fattori che possono essere considerati includono la criticità dell'elemento e/o l'effetto che una data quantità di

1) variazione avrà sulla prestazione dell'oggetto rivendicato, come anche altre considerazioni note agli esperti del ramo. Come qui utilizzato, l'uso di diverse quantità di cifre significative per diversi valori numerici non è inteso limitare come l'uso delle parole "circa" oppure "approssimativamente" servirà ad allargare un particolare valore numerico oppure intervallo. Così, in generale, "circa" o "approssimativamente" allargano il valore numerico. Inoltre, la descrizione degli

1) intervalli è intesa come un intervallo continuo che include ogni valore tra i valori minimo e massimo più l'ampliamento dell'intervallo ottenuto dall'uso dei termini "circa" ed "approssimativamente". Così, la recitazione degli intervalli di valori qui riportata è intesa solamente per servire come un metodo abbreviato per riferirsi individualmente a ciascun valore separato che ricade nell'intervallo, a meno che sia

2) qui indicato altrimenti, e ciascun valore separato è incorporato all'interno della descrizione come se fosse recitato individualmente.

Si deve intendere che qualsiasi intervallo, rapporto ed intervalli di rapporto che può essere formato da, oppure derivato da, qualsiasi dei dati qui descritti rappresenti ulteriori forme realizzative della presente descrizione e siano inclusi come una parte

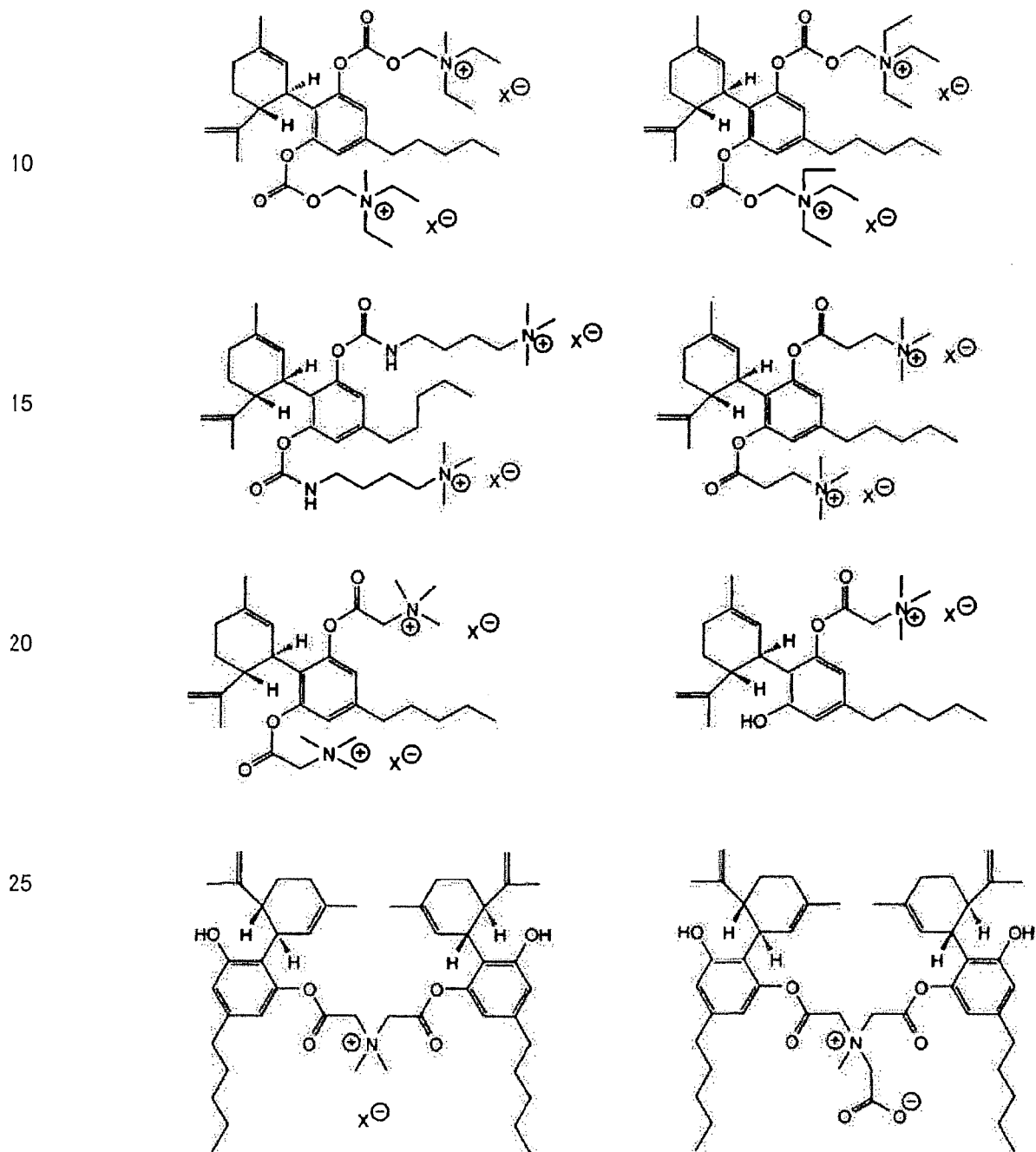
25 della descrizione dal momento che essi sono stati esplicitamente esposti. Questo include intervalli che possono essere formati in modo da includere o non includere un limite superiore e/o inferiore finito. Concordemente, una persona esperta del ramo più strettamente correlato ad uno specifico intervallo, rapporto oppure intervallo di rapporti apprezzerà che tali valori sono derivabili in modo non ambiguo dai dati qui

30 presentati.

**RIVENDICAZIONI**

1. Un sistema di rilascio del farmaco a microaghi per la somministrazione transdermica oppure topica di un profarmaco di cannabidiolo ad un mammifero comprendente:

- 5 a) una composizione farmaceutica che comprende un profarmaco di cannabidiolo avente formula:



in cui  $X^-$  è un controione derivato da acidi farmaceuticamente accettabili, e

b) una matrice a microaghi,

in cui la composizione farmaceutica è per somministrazione alla pelle del  
5 mammifero in combinazione con la matrice a microaghi, o prima della  
somministrazione della matrice a microaghi, o dopo la somministrazione della  
matrice a microaghi, oppure simultaneamente alla somministrazione della matrice a  
microaghi.

2. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 1, in cui il profarmaco  
10 del cannabidiolo è presente in una quantità di da circa 0,1% fino a circa 50% (p/p),  
da circa 0,1% fino a circa 40% (p/p), da circa 5% fino a circa 30% (p/p) oppure da  
circa 10% fino a circa 20% (p/p) della composizione farmaceutica.

3. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 1, in cui la  
composizione farmaceutica è in forma di un idrogel, preferibilmente in cui l'idrogel è  
15 incorporato in un cerotto di tipo a matrice oppure a serbatoio.

4. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 1, in cui la  
composizione farmaceutica comprende inoltre un COX inibitore scelto dal gruppo  
consistente di: aspirina, diclofenac, diflunisal, fenoprofene, flurbiprofene,  
ibuprofene, indometacina, ketoprofene, ketorolac, acido mefenamico, meloxicam,  
20 nabumetone, naprossene, olsalзина, oxaprozin, piroxicam, salsalato, sulfasalazina,  
sulindac, tolmetin, mofezolac, SC-560, FR 122047 etodolac, celecoxib, rofecoxib,  
valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib ed etoricoxib.

5. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 1, in cui la  
composizione farmaceutica comprende inoltre un potenziatore di penetrazione scelto  
25 dal gruppo consistente di: acido isostearico, acido ottanoico, acido oleico, alcol  
oleilico, alcol laurilico, etil oleato, isopropil miristato, butil stearato, metil laurato,  
diisopropil adipato, gliceril monolaurato, tetraidrofurfuril alcol polietilen glicol etere,  
polietilen glicole, propilen glicole, 2-(2-etossietossi)etanolo, dietilenglicole  
monometil etere, alchilaril eteri dell'ossido di polietilene, monometil eteri di ossido  
30 di polietilene, dimetil eteri di ossido di polietilene, dimetilsolfossido, glicerolo, estere

acetoacetico, N-alchilpirrolidone, terpeni, n-ottanolo, sodio oleato, D-limonene, monooleina, cineolo, oleil oleato, etanolo, propanolo, butanolo, 2-butanolo, pentanolo, 2-pentanolo, esanolo, ottanolo, nonanolo, decanolo, benzil alcol, Polyxamer 231, Polyxamer 182, Polyxamer 184, Polisorbato 20, Polisorbato 60, Brij 5  
30, Brij 93, Brij 96, Brij 99, Span 20, Span 40, Span 60, Span 80, Span 85, Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80, Myrj 45, Myrj 51, Myrj 52 e Miglyol 840, preferibilmente in cui il potenziatore di penetrazione è presente in una quantità di da circa 0,1% fino a circa 40% (p/p), da circa 0,1% fino a circa 30% (p/p), da circa 1% fino a circa 20% (p/p) oppure da circa 1% fino a circa 10% (p/p) della composizione farmaceutica.

6. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 1, in cui la composizione farmaceutica comprende ulteriormente un alcol inferiore scelto dal gruppo consistente di: etanolo ed isopropanolo.

7. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 1, in cui la  
15 composizione farmaceutica rilascia una quantità terapeuticamente efficace del profarmaco di cannabidiolo in un periodo di tempo scelto dal gruppo consistente di: circa 1 ora, circa 2 ore, circa 3 ore, circa 4 ore, circa 6 ore, circa 12 ore, circa 24 ore, circa 48 ore, circa 72 ore, circa 96 ore, circa 5 giorni, circa 6 giorni o circa 7 giorni.

8. Un sistema di rilascio del farmaco a microaghi di ciascuna delle  
20 rivendicazioni da 1 a 7 per il trattamento di uno stato di malattia, in cui lo stato di malattia è scelto dal gruppo consistente di: pancreatite acuta, pancreatite cronica, cancro del pancreas, nausea, emesi, dolore, sindrome di disfacimento, disfacimento da HIV, nausea e vomito indotti dalla chemioterapia, disordini legati all'uso di alcol, distonia, sclerosi multipla, disordini infiammatori dell'intestino, artrite, dermatite,  
25 artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, melanoma, dolore periferico neuropatico, dolore neuropatico associato a nevralgia post-erpetica, neuropatia diabetica, fuoco di Sant'Antonio, scottature, cheratosi attinica, piaghe ed ulcere della cavità orale, dolore da post-episiotomia, psoriasi, prurito, dermatite da contatto, eczema, dermatite bollosa erpetiforme, dermatite esfoliativa, micosi fungoide,  
30 pemfigo, eritema multiforme severo (ad esempio sindrome di Stevens-Johnson),

dermatite seborroica, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, sindrome di Reiter, gotta, condrocalcinosi, dolore articolare secondario a dismenorrea, fibromialgia, dolore muscoloscheletrico, complicazioni post-operatorie neuropatiche, polimiosite, tenosinovite acuta non specifica, borsite, epicondilite, osteoartrite post-traumatica, osteoartrite, artrite reumatoide, sinovite, artrite reumatoide giovanile e l'inibizione della crescita dei capelli.

9. La forma di rilascio del farmaco della rivendicazione 1, in cui la composizione farmaceutica comprende

(i) da circa 0,1% fino a circa 40% del profarmaco di cannabidiolo;

(ii) da circa 0,1% a circa 20% di uno o più co-solventi;

(iii) da circa 15% a circa 95% di un alcol inferiore; e

(iv) acqua in una quantità sufficiente per la composizione ad ottenere un totale del 100% (p/p).

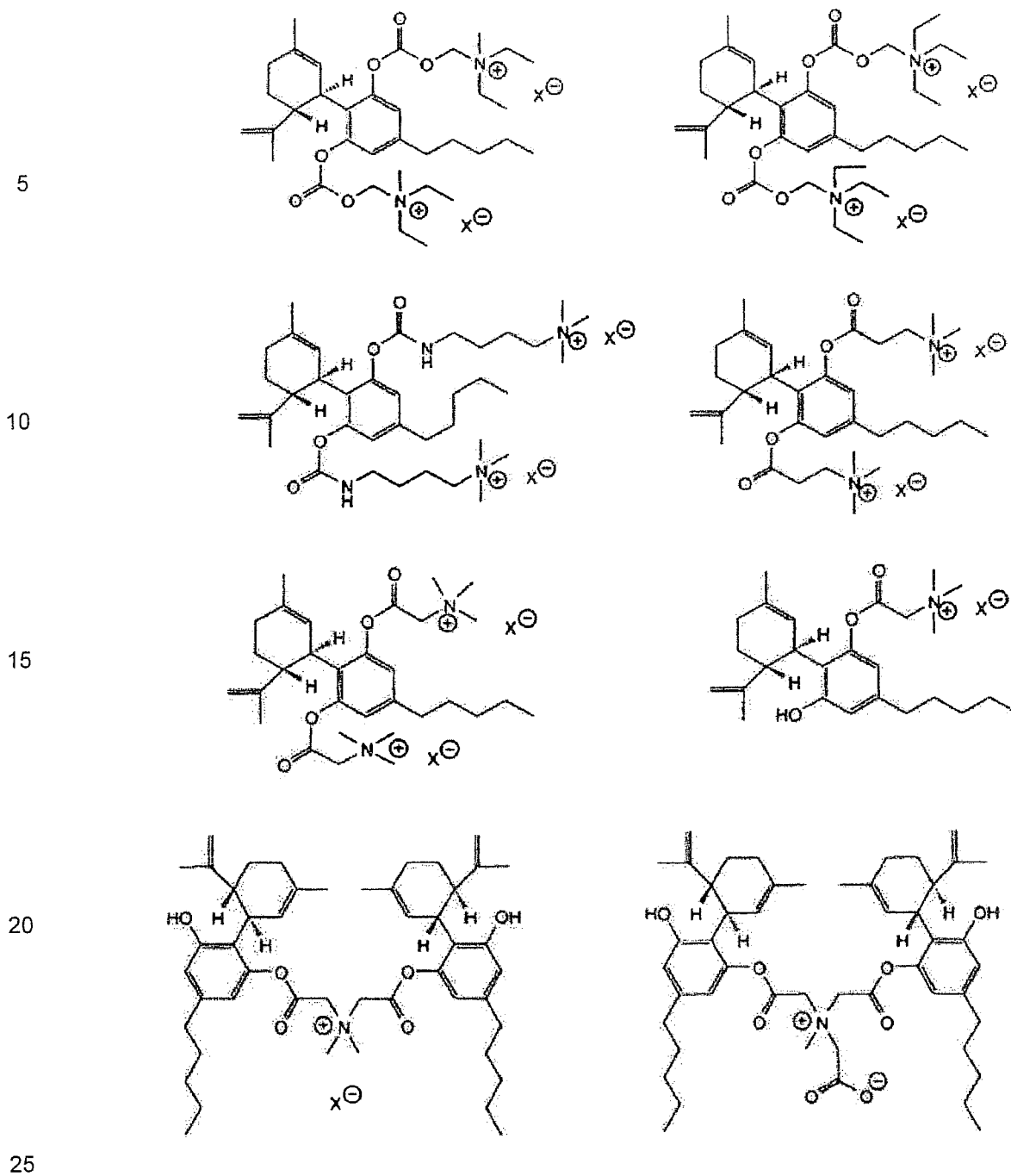
10. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 9, in cui il profarmaco di cannabidiolo è presente in una quantità di da circa 5% fino a circa 30% (p/p) oppure da circa 10% fino a circa 20% (p/p) della composizione farmaceutica.

11. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 9, in cui ciascuno dei co-solventi è scelto dal gruppo consistente di: etanolo, alcol benzilico e miscele dei precedenti.

12. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 9 in cui la composizione farmaceutica è nella forma di un idrogel, preferibilmente in cui l'idrogel è incorporato in un cerotto di tipo a matrice o serbatoio.

13. Il sistema di rilascio del farmaco della rivendicazione 9, in cui la composizione farmaceutica comprende inoltre un COX inibitore scelto dal gruppo consistente di: un COX inibitore non specifico, un COX-I inibitore ed un COX-2 inibitore.

14. Un composto scelto dal gruppo consistente di:



e

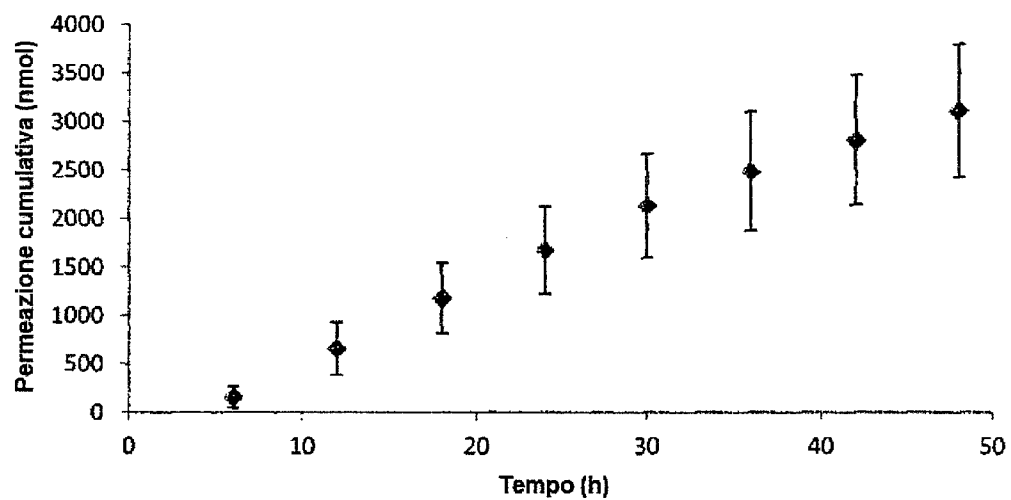
in cui  $X^-$  è un controione derivato da acidi farmaceuticamente accettabili.

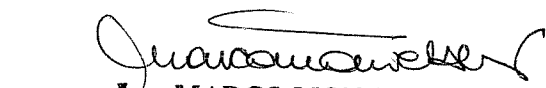
Dogana, 22/08/2017

In fede  
Il Mandatario

*Marco Montebelli*  
Ing. MARCO MONTEBELLI  
Cod. USBM CPI 001

FIGURA 1



  
**Ing. MARCO MONTEBELLI**  
Cod. USBM CPI 001