

|                                     |                        |
|-------------------------------------|------------------------|
| <b>DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO</b> | <b>102021000023063</b> |
| <b>Data Deposito</b>                | <b>07/09/2021</b>      |
| <b>Data Pubblicazione</b>           | <b>07/03/2023</b>      |

Classifiche IPC

| Sezione | Classe | Sottoclasse | Gruppo | Sottogruppo |
|---------|--------|-------------|--------|-------------|
| A       | 61     | K           | 9      | 127         |

Titolo

Composizione a base di cannabidiolo per il trattamento dei disturbi neuropsichici, infiammatori e da dolore, nell'uomo e negli animali

**TITOLO: “Composizione a base di cannabidiolo per il trattamento dei disturbi neuropsichici, infiammatori e da dolore, nell’uomo e negli animali”**

## **DESCRIZIONE**

### **CAMPO DELL’INVENZIONE**

- 5 La presente invenzione si colloca nel campo tecnico delle composizioni a base di cannabidiolo per uso nel trattamento dei disturbi neuropsichici, infiammatori e da dolore, nell’uomo e negli animali.

### **STATO DELL’ARTE**

Il cannabidiolo (CBD) rappresenta un fitocannabinoide presente nella *Cannabis* e, in  
10 anni recenti, un crescente numero di evidenze ha enfatizzato il suo ruolo promettente  
nel trattamento di diverse malattie.<sup>[1]</sup> Infatti, il CBD ha mostrato vari effetti terapeutici,  
come antiossidante, antinfiammatorio, neuroprotettivo<sup>[2]</sup>, anticonvulsivo<sup>[3]</sup>,  
ansiolitico, neurolettico, anti-emetico<sup>[4]</sup> e analgesico<sup>[5]</sup>, sia nell’uomo che negli animali  
da compagnia, quali cane, gatto, criceto o da allevamento, come cavalli e bovini.

15 Una delle caratteristiche chimiche del CBD è di essere scarsamente idrosolubile, come  
molecola originaria. Numerose ricerche, condotte sia su animali da laboratorio, che  
sull’uomo, hanno dimostrato, infatti, che la biodisponibilità del CBD, se assunto per  
via orale, risulta piuttosto bassa, attestandosi intorno al 13-19% della dose ingerita.<sup>[6]</sup>  
Tale dato è attribuibile a un marcato effetto di metabolizzazione e inattivazione epatica  
20 della molecola, con la formazione di metaboliti inattivi che vengono escreti  
successivamente per via renale. La somministrazione orale di CBD comporta, quindi,  
una limitata biodisponibilità e un tempo relativamente elevato per raggiungere picchi  
plasmatici in grado di esibire le proprietà farmacodinamiche della molecola<sup>[7]</sup>.

Al contrario, la somministrazione transmucosale (mucosa orale sublinguale, mucosa  
25 nasale e bronchiale) e transepiteliale (la cute, per esempio, ma anche gli alveoli  
polmonari) del CBD, quando reso idrosolubile, presenta, almeno concettualmente,  
 numerosi vantaggi, rispetto alle preparazioni da ingerire, quali capsule, compresse o  
sciroppi. La prima, infatti, garantisce una migliore *compliance* nei pazienti psichiatrici,  
neurologici, pediatrici, anziani o pazienti afflitti da difficoltà di deglutizione, dovuta a

disfagia, nausea oppure conseguente a ictus, morbo di Parkinson, malattia di Alzheimer, sclerosi multipla o altri disturbi neurologici<sup>[8]</sup>.

La somministrazione transmucosale e transepiteliale consente alle molecole idrofile di una sostanza, una elevata biodisponibilità. Infatti, la mucosa buccale è, in misura 5 maggiore, quella dell'area sublinguale, più sottile e maggiormente vascolarizzata, costituiscono ottime vie d'accesso alla circolazione sistemica per molte molecole non facilmente biodisponibili mediante assorbimento intestinale. Lo stesso può dirsi della mucosa nasale e dell'epitelio della pelle e degli alveoli polmonati.

È noto che i farmaci che accedono al flusso ematico attraverso i plessi vascolari della 10 mucosa orale o nasale o attraverso l'epitelio della cute (via transdermica) o attraversando l'epitelio degli alveoli polmonari (via inalatoria) sono significativamente meno esposti all'eventuale neutralizzazione, nell'ambiente acido dello stomaco, nonché all'effetto del primo passaggio epatico e alla degradazione per opera degli enterociti.

15 Alcuni studi hanno dimostrato che la biodisponibilità, ovvero la quantità di CBD in grado di raggiungere gli organi e i recettori-bersaglio, dopo assunzione per via transmucosale orale, o dopo vaporizzazione ed inalazione polmonare, può raggiungere livelli pari al doppio della biodisponibilità conseguibile con ingestione orale. La somministrazione sublinguale di 20 gocce di una nano-emulsione di CBD [THC 20 (1.2%), CBD (1.1%), polisorbato 20 (13.7%), sorbitan monooleato 80 (13.7%), poliossietilene-olio di ricino idrogenato (13.7%), tricaprin (13.7%), lecitina (8.3%), etil lattato (34.6%)] ha consentito di raggiungere una concentrazione plasmatica massima di 3,3 ng/ml, ossia un indice di biodisponibilità che raggiunge il 35%, sovrapponibile a quello esibito dal CBD inalato, a seguito di vaporizzazione<sup>[9]</sup>.

25 Parecchi studi su animali e prove cliniche sugli umani hanno suggerito un potenziale ruolo del CBD come farmaco antipsicotico<sup>[10]</sup>, ansiolitico<sup>[11]</sup> e *anticraving*<sup>[5]</sup>, così come procognitivo<sup>[12]</sup> e antidepressivo<sup>[13]</sup>. Pertanto, non sorprende che il CBD sia considerato come un nuovo potenziale trattamento in parecchi disturbi psichiatrici.

Otto studi hanno valutato l'efficacia clinica del CBD nel trattamento delle psicosi.  
30 Cinque di questi hanno trovato un effetto benefico del CBD nel ridurre i sintomi

psicotici nella schizofrenia<sup>[14][15][16][17]</sup> e nella malattia di Parkinson<sup>[18]</sup>, mentre gli altri hanno trovato solamente lievi effetti oppure nessuna efficacia sulle psicosi in pazienti affetti da schizofrenia<sup>[19][20]</sup> o disturbo bipolare che manifestano episodi maniacali con caratteristiche psicotiche.<sup>[21]</sup>

- 5 Le evidenze suggeriscono che il CBD possa esercitare effetti antipsicotici in pazienti con psicosi schizofreniche<sup>[14][15][16][17]</sup> e da malattia di Parkinson<sup>[18]</sup>. Tuttavia, in questi studi, il CBD è risultato inefficace nel trattamento di sintomi psicotici in pazienti affetti da disturbo bipolare<sup>[21]</sup>. Inoltre, l'effetto antipsicotico del CBD sembra essere correlato all'aumento dei livelli plasmatici di endocannabinoidi.<sup>[15]</sup> Questi risultati necessitano  
10 comunque di ulteriori indagini.<sup>[17]</sup>

Le proprietà ansiolitiche del CBD sono state investigate da due studi clinici, condotti dallo stesso gruppo di ricerca, in pazienti affetti da disturbo d'ansia generalizzata (DAG)<sup>[22][23]</sup>. Sorprendentemente, gli autori hanno mostrato che una singola dose elevata di CBD, non solo ha portato ad una significativa riduzione dei sintomi  
15 dell'ansia, ma ha anche ridotto la compromissione cognitiva, il disagio nell'affrontare un discorso e lo stato di allarme anticipatorio durante un test di simulazione di un discorso in pubblico, in confronto al gruppo trattato con placebo.

Per quanto concerne il funzionamento neuropsicologico, tre studi hanno considerato gli effetti procognitivi del CBD in pazienti psicotici<sup>[24][20][17]</sup>. Una singola dose orale<sup>[24]</sup> o una somministrazione orale di 6 settimane<sup>[20]</sup> di CBD non sono state più efficaci del placebo nel migliorare le prestazioni cognitive tra i pazienti ambulatoriali con schizofrenia. Al contrario, McGuire *et al.*<sup>[17]</sup> hanno rilevato un andamento di miglioramento, sebbene non statisticamente significativo, nella prestazione cognitiva e del funzionamento generale nei pazienti con schizofrenia trattati con CBD per via  
25 orale per 6 settimane in aggiunta ai loro farmaci antipsicotici.

Nel complesso, questi risultati non sono sorprendenti, specialmente perché gli studi preclinici hanno attribuito al CBD un ruolo nel trattamento della compromissione cognitiva, grazie alla sua capacità di ridurre lo stato infiammatorio e lo stress ossidativo, di promuovere la neurogenesi, aumentando i livelli di fattore neurotrofico  
30 attivo nel cervello<sup>[12]</sup>.

Accurate ricerche sperimentali hanno inoltre dimostrato che il CBD, se assunto per via inalatoria, mediante vaporizzatori per ambienti, migliora significativamente le condizioni del cervello e del sistema nervoso periferico, inducendo calma, acutezza mentale e, durante le ore notturne, favorendo un sonno profondo e ristoratore [25][26].

- 5 Il cannabidiolo esibisce anche spiccati effetti antinfiammatori e antalgici che lo rendono un perfetto candidato al trattamento di sindromi infiammatorie ed autoimmuni quali il morbo di Chron, la fibromialgia e l'artrite reumatoide.

#### Problema della tecnica nota

Come descritto pocanzi, dal punto di vista chimico-fisico, la molecola del CBD 10 presenta una scarsa idrosolubilità. Di conseguenza, la biodisponibilità del CBD, assunto per ingestione orale, risulta piuttosto bassa (13-19% della dose ingerita), con conseguente limitata potenzialità farmacodinamica della molecola.

Inoltre, la somministrazione per ingestione orale potrebbe essere limitante nei pazienti psichiatrici, neurologici, pediatrici, anziani, oppure in pazienti con difficoltà di 15 deglutizione. Anche in medicina veterinaria (negli animali domestici e da allevamento) il CBD è di difficile somministrazione orale, a causa del sapore sgradevole e persistente del CBD in quanto tale.

## **SOMMARIO DELL'INVENZIONE**

In un simile contesto, il compito tecnico alla base della presente invenzione è quello 20 di fornire una composizione a base di cannabidiolo (CBD) in forma liposomiale nanometrica, con trigliceridi a media catena, che superi i problemi della tecnica nota.

In particolare, la composizione è destinata all'uso nel trattamento dei disturbi neuropsichici, infiammatori e da dolore, nell'uomo e negli animali, in una formulazione nanometrica del CBD, che possa essere assunta per via sublinguale; per 25 via transdermica; per via inalatoria; o a livello topico, preferibilmente topico orale.

#### Vantaggi dell'invenzione

La composizione dell'invenzione migliora l'idrosolubilità del CBD, grazie ad un processo di nano-emulsificazione; la migliore idrosolubilità si traduce *in vivo* in una elevata biodisponibilità sistemica dell'attivo.

In virtù di quanto sopra, la composizione dell'invenzione permette di veicolare CBD in formulazioni per uso orale, idonee all'assunzione per via sublinguale, che consentono di raggiungere concentrazioni ematiche massime di CBD fino a cinque volte superiori rispetto a quelle ottenibili con la somministrazione oromucosale dei

5 preparati dell'arte nota.

Ancora vantaggiosamente, la formulazione idrosolubile a base di CBD consente di ottenere l'efficacia terapeutica desiderata a concentrazioni minori di CBD, permettendo così di ridurre il titolo dell'ingrediente attivo e, quindi, i suoi potenziali effetti collaterali.

10 Quando assunta per via inalatoria, la composizione, secondo la presente invenzione, può essere sfruttata come formulato, opzionalmente con l'aggiunta di olii essenziali, per aromaterapia.

Quando assunta a livello topico orale, la composizione, secondo la presente invenzione può costituire, con la sua azione antiinfiammatoria, analgesica e antibatterica, un  
15 ottimo completamento dell'igiene orale, nonché un trattamento per la parodontite.

Vantaggiosamente, la composizione dell'invenzione può essere assunta tramite nebulizzazione (per via inalatoria o transdermica) mediante apposito nebulizzatore spray, costituendo un innovativo ed efficace rimedio terapeutico per gli usi già menzionati.

## 20 **DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE**

Per gli scopi della presente invenzione, l'espressione "comprendente" non esclude la possibilità che siano presenti ulteriori componenti oltre a quelli espressamente elencati dopo tale espressione; al contrario, l'espressione "costituito/a da" esclude la possibilità che siano presenti ulteriori componenti oltre a quelli espressamente elencati dopo tale  
25 espressione.

Come già accennato, oggetto della presente invenzione è una composizione per uso nel trattamento dei disturbi neuropsichici, infiammatori e da dolore, nell'uomo e negli animali, comprendente:

- cannabidiolo, in concentrazione compresa tra 10% e 22%, preferibilmente pari a 20% in peso (p/p),

- trigliceridi a media catena, in concentrazione compresa tra 16% e 24%, preferibilmente compresa tra 18% e 22%, più preferibilmente pari a 20% in peso (p/p),

5 detto cannabidiolo essendo in forma liposomiale nanometrica.

Si noti che per trigliceridi a media catena si intende una miscela di tri-esteri del glicerolo con acidi grassi aventi un numero di atomi di carbonio compreso tra 6 e 12.

Preferibilmente, il cannabidiolo, impiegato negli scopi dell'invenzione, è cannabidiolo puro al 99% ottenuto dalla Cannabis sativa mediante procedimento di distillazione in

10 CO<sub>2</sub> supercritica oppure ottenuto in laboratorio per sintesi, aventure una purezza > 99%.

Si noti che il cannabidiolo contenuto nella composizione dell'invenzione è reso maggiormente idrosolubile mediante la veicolazione liposomiale dell'attivo. Il tecnico del settore conosce diverse metodologie per la preparazione di liposomi nanometrici;

tra queste si annoverano, ad esempio, le tecniche di estrusione, ultrasonicazione,

15 sonicazione a cicli di congelamento/scongelamento (FTS), sonicazione ed omogeneizzazione.

Ai fini della presente invenzione, le tecniche preferite per la nano-emulsificazione del cannabidiolo in liposomi: sono estrusione ed ultrasonicazione

In accordo con una forma di realizzazione preferita, la composizione per l'uso secondo

20 la presente invenzione è in forma liquida.

Ancora preferibilmente, la composizione costituisce una preparazione sublinguale (o per uso sublinguale), preferibilmente in forma di gocce, dove per composizione sublinguale si intende una composizione da assumere mediante assorbimento del preparato attraverso la mucosa sublinguale.

25 In accordo con una forma di realizzazione preferita, la composizione è una composizione transdermica (o per uso transdermico), dove per composizione transdermica si intende una composizione da assumere mediante assorbimento del preparato attraverso l'epitelio della cute. Preferibilmente, la composizione transdermica è una composizione per uso nel trattamento di affezioni infiammatorie e

allergiche della cute, nell'uomo e negli animali, quali l'acne, gli eritemi solari e reazioni da contatto con meduse o da punture di insetti.

Secondo un'altra forma di realizzazione preferita, la composizione è in forma di composizione inalatoria (o per uso inalatorio). Preferibilmente, negli scopi della 5 presente invenzione per composizione inalatoria si intende una composizione da assumere previa vaporizzazione/nebulizzazione, che verrà assorbita tramite le mucose delle vie respiratorie e l'epitelio bronchiale.

Preferibilmente la composizione inalatoria può essere erogata sotto forma di uno spray aerosol da confezioni pressurizzate con l'uso di un adatto propellente, ad esempio 10 anidride carbonica o altro gas adatto. Nel caso di un aerosol pressurizzato, l'unità di dosaggio può essere determinata prevedendo una valvola per erogare una quantità dosata. Alternativamente, la composizione dell'invenzione può essere somministrata per via inalatoria anche mediante l'uso di un inalatore o un insufflatore configurato per ricevere cartucce o capsule contenenti la composizione dell'invenzione.

15 Secondo una forma particolarmente preferita, la composizione dell'invenzione in forma inalatoria è destinata all'inalazione sotto forma di vapore, detto vapore essendo prodotto da un dispositivo generatore e diffusore di vapori.

Preferibilmente, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione è in combinazione con eccipienti e/o diluenti, detti eccipienti e/o diluenti essendo quelli 20 noti al tecnico del settore per la formulazione di prodotti in forma liquida idonei alla somministrazione sublinguale dell'attivo o all'assunzione per via inalatoria del preparato.

Preferibilmente, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione comprende ulteriormente aromi, ancora preferibilmente un aroma fruttato che migliori la 25 palatabilità della composizione.

Ancora preferibilmente, l'aroma fruttato è in concentrazione compresa tra 2% e 4% (p/p), preferibilmente 3% in peso (p/p). Preferibilmente, l'aroma fruttato è scelto tra: aroma di vaniglia, aroma di fragola, aroma di banana, aroma di cocco, aroma di pesca, aroma di frutti di bosco, aroma di mango, aroma di pera, aroma di albicocca, aroma di 30 anguria, aroma di arancia, aroma di ananas, aroma di lime, oppure aroma di mandarino.

Preferibilmente, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione comprende ulteriormente dolcificanti o edulcoranti anch'essi destinati a migliorare la palatabilità della composizione. Tra gli edulcoranti preferiti si annovera l'estratto secco di *Stevia Rebaudiana*, caratterizzato preferibilmente da un titolo in rebaudioside A pari al 98%.

- 5     Ancora preferibilmente, la composizione dell'invenzione comprende detto estratto di *S. Rebaudiana* in concentrazione compresa tra 0,1% e 0,5% (p/p), preferibilmente 0,3% in peso (p/p).

Secondo una forma di realizzazione preferita, la composizione dell'invenzione comprende uno o più emulsionanti, scelti preferibilmente nel gruppo costituito da  
10    lecitina di soia, mono e di-gliceridi degli acidi grassi, esteri degli zuccheri degli acidi grassi, polisorbato 20.

Preferibilmente, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione comprende acqua altamente depurata di grado FU.

Secondo una forma di realizzazione preferita, la composizione per l'uso secondo la  
15    presente invenzione è contenuta in flaconcini contagocce, in quantità compresa tra 5 e 30 ml, preferibilmente tra 5 e 20 ml, preferibilmente 10 ml.

Preferibilmente, un'unità di dosaggio della composizione per l'uso secondo la presente invenzione comprende un quantitativo di cannabidiolo compreso tra 50 e 300 mg, preferibilmente tra 50 e 200 mg, più preferibilmente tra 50 e 100 mg, ancora più  
20    preferibilmente di 50 mg.

In accordo con una forma di realizzazione preferita, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione contiene olii essenziali. Preferibilmente, la composizione contiene detti olii essenziali quando è destinata all'assunzione per via inalatoria.

Preferibilmente, gli olii essenziali sono scelti tra: olio di lavanda, olio di arancio, olio  
25    di abete bianco, olio di alloro, olio di basilico, olio di bergamotto, olio di cajeput, olio di camomilla, olio di cannella, olio di cedro atlantico, olio di chiodi di garofano, olio di cipresso, olio di eucalipto, olio di finocchio, olio di gelsomino, olio di geranio, olio di ginepro, olio di incenso, olio di lavanda, olio di lemongrass, olio di limone, olio di litsea, olio di mandarino, olio di menta piperita, olio di mirra, olio di mirto, olio di

neroli, olio di patchouli, olio di petit grain., olio di pino silvestre, olio di pompelmo, olio di ravensara, olio di rosa damascena, olio di salvia officinalis, olio di tea tree, olio di timo, olio di vaniglia, olio di vetiver, olio di ylang ylang, oppure olio di zenzero.

Secondo una forma di realizzazione preferita, la composizione è destinata all'uso nel  
5 trattamento di umani o animali. Preferibilmente, la composizione è destinata all'uso nel trattamento di pazienti psichiatrici, neurologici, pediatrici, anziani, pazienti afflitti da difficoltà di deglutizione, disfagia o nausea; di animali domestici o da allevamento.

Preferibilmente, difficoltà di deglutizione, disfagia o nausea sono conseguenti a ictus, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, sclerosi multipla o altri disturbi neurologici.

10 Negli animali, difficoltà di deglutizione, disfagia o nausea sono dovuti al sapore amaro sgradevole e persistente del CBD.

Ulteriore oggetto della presente invenzione è un kit per uso nel trattamento dei disturbi neuropsichici, infiammatori e da dolore, nell'uomo e negli animali comprendente:

- un contagocce comprendente da 5 a 30 ml della composizione oggetto di invenzione,

15 e

- un dispositivo per la generazione e la diffusione di vapori comprendenti la o costituiti dalla suddetta composizione,

*oppure*

- un dispositivo odontoiatrico domestico idropulsore per l'applicazione a  
20 livello topico orale della suddetta composizione.

In quest'ultimo caso, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione viene applicata sulle gengive e/o sul periodonto, e trova particolare utilizzo per il trattamento di patologie infiammatorie e degenerative, quali la parodontite e la piorrea.

25 Preferibilmente, i vapori generati dal dispositivo sono destinati all'inalazione dal soggetto che ha necessità di trattamento. Preferibilmente l'inalazione avviene per via buccale, ad esempio con l'ausilio di una mascherina, oppure nasale, dal soggetto che ha necessità di trattamento.

Secondo una forma di realizzazione preferita, il dispositivo per la generazione e la diffusione di vapori è scelto tra i dispositivi generatori e diffusori noti allo stato dell'arte. Esempi di tali dispositivi sono diffusore nebulizzante, diffusore ad ultrasuoni o umidificante, diffusore evaporativo e diffusore di calore.

- 5 Nel caso della somministrazione per via inalatoria, la composizione per l'uso, secondo la presente invenzione trova particolare utilizzo come prodotto per aromaterapia, sfruttabile per impiego in ambiente domestico.

Nel caso di somministrazione per via transdermica, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione trova particolare utilizzo in dermatologia, per il trattamento di  
10 affezioni cutanee di tipo allergico o infiammatorio, quali l'acne, gli eritemi solari e prodotti dal contatto con meduse o da punture di insetti.

Nel caso di applicazione a livello topico orale, la composizione per l'uso secondo la presente invenzione trova particolare utilizzo per il trattamento delle affezioni infiammatorie della bocca, preferibilmente in forma di collutorio.

- 15 Secondo una forma di realizzazione preferita, l'uno o più flaconcini comprendono da 5 e 30 ml della composizione, preferibilmente 10 ml.

Preferibilmente, il dispositivo per la vaporizzazione della composizione è configurato per emettere dai 10 ai 20 mg/min, preferibilmente 15 mg/min della composizione inventiva.

- 20 Si noti che il kit dell'invenzione è preferibilmente un kit per aromaterapia. Si noti che l'aromaterapia prevede l'utilizzo di sostanze aromatiche, di provenienza preferibilmente vegetale, che vengono introdotte nell'organismo mediante inalazione e/o deposizione sulla cute o, ancora, sulle mucose.

## **ESEMPI**

- 25 A scopo illustrativo e non limitativo, si riporta di seguito un esempio realizzativo della composizione oggetto della presente invenzione.

***1. Composizione liquida per uso sublinguale/ per uso inalatorio previa nebulizzazione.***

| <b>Composto</b>  | <b>Quantitativo (%), p/p)</b> |
|--|-------------------------------|
| Cannabidiolo GMP in cristalli  | 20%                           |
| Olio MCT   | 20%                           |
| Aroma di vaniglia  | 3%                            |
| Estratto secco di <i>Stevia Rebaudiana</i><br>(titolo in rebaudioside A del 98%) | 0,3%                          |

## **2. Metodo di preparazione della composizione dell'Esempio 1.**

La preparazione prevede l'utilizzo di cannabidiolo in cristalli puro al 99%, ottenuto da tecniche di distillazione, come, per esempio, l'estrazione con CO<sub>2</sub> supercritica, oppure

- 5 di cannabidiolo sintetico avente una purezza > 99%. Ai fini della preparazione della composizione dell'invenzione e della sua funzionalità, i due tipi di cannabidiolo possono considerarsi equivalenti.

Si disperde il CBD in cristalli in una soluzione di trigliceridi a corta catena, ottenendo così l'oleolita.

- 10 Si aggiunge a tale miscela acqua depurata e si procede con emulsionamento mediante l'utilizzo di utensile per estrusione, facendo seguire un trattamento con macchina a ultrasuoni, in grado di favorire fisicamente il processo di nano-emulsionamento.

Il prodotto che si ottiene prevede che la CBD sia inglobata in *droplets* liposomiali in grado di disperdersi in acqua e di attraversare agevolmente l'epitelio di molte mucose 15 (pavimento della bocca e mucosa nasale ed epitheli quali quelli degli alveoli polmonari e della cute). Si ottiene così la composizione dell'invenzione.

## **BIBLIOGRAFIA**

[<sup>1</sup>] Fasinu, P.S., Phillips, S., ElSohly, M.A. and Walker, L.A. (2016), Current Status and Prospects for Cannabidiol Preparations as New Therapeutic Agents.

- 20 Pharmacotherapy, 36: 781-796.

[<sup>2</sup>] Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last?. *J Epilepsy Res.* 2017;7(2):61-76.

- [<sup>3</sup>] Parker LA, Rock EM, Limebeer CL (2011). Correspondence regulation of nausea and vomiting by cannabinoids. *British Journal of Pharmacology* 163, 1411-1422.
- [<sup>4</sup>] Lötsch J, Weyer-Menkhoff I, Tegeder I (2018). Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings. *European Journal of Pain (United Kingdom)* 22, 471-484.
- [<sup>5</sup>] Lee JLC, Bertoglio LJ, Guimarães FS, Stevenson CW (2017). Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *British Journal of Pharmacology* 174, 3242-3256.
- 10 [<sup>6</sup>] Mechoulam R, Parker LA. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol.* 2013;64:21-47.
- [<sup>7</sup>] Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60.
- 15 [<sup>8</sup>] Pawar, P.P., Ghorpade, H.S. and Kokane, B.A. 2018. Sublingual route for systemic drug delivery. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics.* 8, 6-s (Dec. 2018), 340-343.
- [<sup>9</sup>] Atsmon J, Cherniakov I, Izgelov D, Hoffman A, Domb AJ, Deutsch L, Deutsch F, Heffetz D, Sacks H. PTL401, a New Formulation Based on Pro-Nano Dispersion Technology, Improves Oral Cannabinoids Bioavailability in Healthy Volunteers. *J Pharm Sci.* 2018 May;107(5):1423-1429.
- 20 [<sup>10</sup>] Hahn B (2018). The potential of cannabidiol treatment for cannabis users with recent-onset psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 44, 46-53.
- [<sup>11</sup>] Soares VP, Campos AC (2017). Evidences for the antipanic actions of cannabidiol. *Current Neuropharmacology* 15, 291-299.
- 25 [<sup>12</sup>] Osborne AL, Solowij N, Weston-Green K (2017). A systematic review of the effect of cannabidiol on cognitive.
- [<sup>13</sup>] de Mello Schier AR, de Oliveira Ribeiro NP, Coutinho DS, Machado S, Arias-Carrión O, Crippa JA, Zuardi AW, Nardi AE, Silva AC (2014). Antidepressant-like

and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of Cannabis sativa. CNS & Neurological Disorders Drug Targets 13, 953–960.

[<sup>14</sup>] Zuardi AW, Morais SL, Guimaraes FS, Mechoulam R (1995). Antipsychotic effect of cannabidiol [3]. Journal of Clinical Psychiatry 56, 485–486.

5       [<sup>15</sup>] Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, Klosterkötter J, Hellmich M, Koethe D (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. Translational Psychiatry 2, e94.

[<sup>16</sup>] Leweke M (2013). The endocannabinoid system in schizophrenia-a mechanistically new approach to its pathophysiology and treatment. Schizophrenia Bulletin 39, S341.

[<sup>17</sup>] McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, Taylor A, Wright S (2018). Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. The American Journal of Psychiatry 175, 225–231.

15       [<sup>18</sup>] Zuardi AW, Crippa JAS, Hallak JEC, Pinto JP, Chagas MHN, Rodrigues GGR, Dursun SM, Tumas V (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinsons disease. Journal of Psychopharmacology 23, 979–983.

[<sup>19</sup>] Zuardi AW, Hallak JEC, Dursun SM, Morais SL, Sanches RF, Musty RE, Crippa JAS (2006). Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. Journal of Psychopharmacology 20, 683–686.

[<sup>20</sup>] Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Nicu M, Pittman B (2018). The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. Schizophrenia Bulletin 44, 46–53.

25       [<sup>21</sup>] Zuardi AW, Crippa JAS, Dursun SM, Morais SL, Vilela JAA, Sanches RF, Hallak JEC (2010). Cannabidiol was ineffective for manic episode of bipolar affective disorder. Journal of Psychopharmacology 24, 135–137.

- [<sup>22</sup>] Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, De Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JEC, Zuardi AW, Crippa JAS (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients.  
5 Neuropsychopharmacology 36, 1219.
- [<sup>23</sup>] Crippa JAS, Nogueira Derenusson G, Borduqui Ferrari T, Wichert-Ana L, Duran FLS, Martin-Santos R, Vinícius Simões M, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC, McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JEC (2011). Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. Journal of Psychopharmacology 25, 121-130.  
10
- [<sup>24</sup>] Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Crippa JAS, Sanches RF, Trzesniak C, Chaves C, Bernardo SA, Regalo SC, Zuardi AW (2010). Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). Revista Brasileira de Psiquiatria 32, 56-61.  
15
- [<sup>25</sup>] Gulluni, N., Re, T., Loiacono, I., Lanzo, G., Gori, L., Macchi, C., Epifani, F., Bragazzi, N., & Firenzuoli, F. (2018). Cannabis Essential Oil: A Preliminary Study for the Evaluation of the Brain Effects. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2018, [1709182].
- 20 [<sup>26</sup>] Scrimali, T. NegEnt: Cannabidiol-based Aromatherapy - Theoretical Aspects, Pharmacology, Clinical and Research Perspectives, Economic and Social Implications. Preprints 2020, 2020060124 (doi: 10.20944/preprints202006.0124.v1).

## **RIVENDICAZIONI**

**1.** Composizione per uso nel trattamento dei disturbi neuropsichici, infiammatori e dolorosi nell'uomo e nell'animale comprendente o costituita da:

- cannabidiolo in concentrazione compresa tra 10% e 22% in peso sul peso totale della composizione (p/p),
- trigliceridi a media catena in concentrazione compresa tra 16% e 24% in peso (p/p),

in cui detto cannabidiolo è in forma liposomiale.

**2.** Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1, in forma liquida.

**10 3.** Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 1 o 2, in forma di composizione sublinguale, transdermica, inalatoria o ad uso topico.

**4.** Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui un'unità di dosaggio comprende un quantitativo di cannabidiolo compreso tra 50 e 300 mg.

**15 5.** Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui detta composizione contiene uno o più olii essenziali.

**6.** Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, comprendente ulteriormente un aroma in concentrazioni comprese tra 2 e 4%.

**20 7.** Composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, nel trattamento di

- pazienti psichiatrici, neurologici, pediatrici, anziani, afflitti da difficoltà di deglutizione, disfagia o nausea,

**oppure**

- di animali domestici o da allevamento.

**25 8.** Composizione per l'uso secondo la rivendicazione 7, in cui difficoltà di deglutizione, disfagia o nausea sono dovute al sapore amaro del cannabidiolo o

conseguenti a ictus, morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, sclerosi multipla, altri disturbi neurologici.

**9.** Kit per uso nel trattamento dei disturbi neuropsichici, infiammatori e da dolore, nell'uomo e nell'animale comprendente:

5 - un contagocce comprendente la composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, e

- un dispositivo per la generazione e la diffusione di vapori comprendenti la o costituiti dalla suddetta composizione.

**10.** Kit per uso nel trattamento dei disturbi neuropsichici, infiammatori e dolorosi

10 nell'uomo e nell'animale comprendente

- un contagocce comprendente la composizione per l'uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 8, e

- un dispositivo odontoiatrico domestico idropulsore per l'applicazione a livello topico orale della suddetta composizione.

15 **11.** Kit secondo la rivendicazione 9 o 10, in cui il contagocce comprende da 5 e 30 ml della composizione.