



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

DOMANDA NUMERO	102008901621193
Data Deposito	23/04/2008
Data Pubblicazione	23/10/2009

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONE FARMACEUTICA

VERMONT ITALIA srl - VICENZA**COMPOSIZIONE FARMACEUTICA****STATO DELLA TECNICA**

I cannabinoidi, tra cui il principale principio attivo della cannabis delta-9-tetraidrocannabinolo (THC), sono da tempo noti possedere, oltre ai loro
5 effetti psicoattivi, proprietà farmacologiche di interesse nel trattamento di diverse patologie o sintomatologie ad esse associate (Ameri A., 1999 Progress in Neurobiol. 58: 315-348). Tra queste, esistono oggi concrete evidenze sperimentali che i cannabinoidi, come ad esempio il cannabidiolo
10 od altri derivati del THC, sono in grado di esercitare effetti di tipo anti-dolorifico ed anti-infiammatorio in patologie, anche di tipo autoimmunitario, a carico di diversi distretti corporei acute o croniche associate ad infiammazione e/o stati algici come ad esempio le artriti, ivi inclusa l'artrite reumatoide, dolore cronico, radiculopatie, asma, colite
15 ulcerosa, dermatiti (Ameri A., 1999 ref. cit.).

Inoltre, vi sono, oggi, anche numerosi altri sintomi o patologie per le quali recenti evidenze sperimentali suggeriscono un potenziale utilizzo medico-terapeutico dei derivati del THC. E' il caso della sclerosi multipla, patologia
nella quale i cannabinoidi sono potenzialmente in grado di esercitare non
20 solo effetti antinfiammatori ma anche di tipo anti-spastico suggerendo un effetto farmacologico sul controllo del tono muscolare (Baker D. et. al. 2000, Nature 404, 84- 87; Ameri A. 1999 ref.cit.)

Altri campi promettenti per le proprietà neuroprotettive ed anti-convulsivanti dei cannabinoidi o loro derivati, includono quello della terapia
25 dell'ictus o traumi cerebrali e spinali. Inoltre, sempre a livello del SNC,

esistono delle evidenze sperimentali che dimostrano che derivati cannabinoidomimetici potrebbero essere di interesse in associazione con altri farmaci (ad esempio oppioidi) nella terapia del dolore (Mas-Nieto M. et al. 2001, Brit. J. Pharmacol. 132: 1809-16).

5 Per le loro proprietà broncodilatatrice e antipertensiva sono anche promettenti nel campo della terapia dell'insufficienza respiratoria e/o cardiovascolare e dell'ipertensione (Ameri A. 1999 ref. cit.), mentre, vista la loro efficacia sia nell'inibire la crescita che nel promuovere la morte delle cellule tumorali (effetto anti-proliferativo e pro-apoptotico) si mostrano
10 promettenti nella terapia dei tumori (Ameri A. 1999 ref. cit.).

Inoltre, sono numerose le evidenze, sebbene aneddotiche, di un benefico utilizzo del THC o suoi derivati sia nel stimolare l'appetito in pazienti con sindrome da deperimento causate dall'AIDS (Ameri A. 1999 ref. cit.) sia nel ridurre la nausea ed il vomito secondari a chemioterapia nei malati di
15 tumore (effetto anti-emetico) (Ameri A. 1999 ref. cit.), suggerendo un effetto nel controllo dell'appetito.

Infine, molecole endocannabinoido-simili come la palmitoiletanolamide (PEA) sono stati descritti esercitare effetti inibitori sul rilascio, IgE mediato, di mediatori mastocitari, indicando un possibile ruolo di queste molecole
20 nella cura di stati allergici (Facci L. et al. 1995 Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol 92: 3376-80).

Tuttavia nonostante i derivati del THC ed il THC stesso siano, sperimentalmente molto promettenti, attualmente l'unico uso clinico approvato è nel ridurre la pressione intraoculare nei malati di glaucoma
25 (Ameri A. 1999 ref. cit.).

Parallelamente alle evidenze sperimentali succitate che portano a ipotizzare diverse applicazioni cliniche di derivati dei cannabinoidi, negli ultimi anni gli studi sul possibile meccanismo d'azione di queste molecole hanno subito un'improvvisa accelerazione con la scoperta nel 1990 dell'esistenza di specifici recettori per il THC (denominati recettori CB) e nel 1992 di ligandi endogeni per tali recettori (denominati endocannabinoidi).

Ad oggi, sebbene recentemente sia stato identificato e caratterizzato un nuovo recettore, GPR55, il quale per il THC e la PEA mostra affinità dell'ordine delle nano moli (Ryberg E, et al. Br J Pharmacol. 2007 Sep 17; Epub ahead of print), i recettori considerati essere coinvolti nella mediazione degli effetti del THC e dei suoi derivati sintetici sono due: il recettore CB1 prevalentemente espresso nel sistema nervoso ed in alcuni tessuti periferici (Piomelli D. et al. 2000, TIPS 21: 218-24) e il recettore CB2, identificato soprattutto in cellule del sistema immunitario dei mammiferi, individuato per la prima volta solo nel 1993 (Piomelli D. et al. 2000 ref. cit.). Inoltre, nonostante l'identificazione del recettore GRP55 ci sono evidenze dell'esistenza di ulteriori recettori CB che ad oggi non sono ancora stati caratterizzati (Wiley J.L., Martin B.R. 2002, Chem. Phys. Lipids 121: 57-63).

A seguito della scoperta del recettore CB1, nel 1992 è stato isolato, dal cervello di maiale, il primo composto endogeno in grado di legarsi selettivamente a tale recettore. Si tratta dell'ammide tra l'acido arachidonico e l'etanolamina, due componenti ubiquitari delle membrane cellulari animali, che venne chiamata anandamide suggerendo così per questa classe di molecole, le N-acilamidi, un ruolo di mediatori endogeni di tipo

cannabinoido-mimetico (Martin et al. 1999, Life Sci. 65, 573-595). Successivamente fu isolato un altro tipo di molecola, appartenente alla classe degli intermedi metabolici noti come monoacilgliceroli, il 2-arachidonoilglicerolo con attività cannabinoido-mimetiche e con affinità elevata per i recettori CB1 e CB2 (Martin et al. 1999 ref. cit.). Infine, l'ultimo endo-cannabinoido isolato e caratterizzato risulta molto simile al precedente, 2-arachidonilglicerolo, ma con un legame etereo tra il radicale arachidonico e il carbonio 2 del glicerolo (Hanus L. et al. 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 98, 3662-5). Studi sperimentali con queste molecole suggeriscono che sebbene i tre endocannabinoidi identificati siano caratterizzati da differenti gruppi funzionali, tutti e tre sono in grado di interagire, sebbene con diversa affinità, con i recettori CB1 e CB2 con effetti sovrapponibili a quelli dei cannabinoidi naturali, come il THC, e loro derivati sintetici (Martin et al. 1999 ref. cit.). Infine in questi ultimi anni sono emerse evidenze sperimentali che fanno supporre che questa famiglia di molecole (endocannabinoidi) interagisca anche con il recettore dei vanilloidi (TRPV) (De Petrocellis et al. 2000, Chem. Phys Lipids; 108, 191-209), mentre è da poco noto che molecole cannabinomimetiche riconducibili alla classe degli aminoalchilindoli (ad esempio WIN 55.212) possono interagire, oltre che con i recettori CB, con altri recettori noti (ad esempio il recettore 5-HT3a) (Barann M. et al 2002, Brit. J. Pharmacol.:137, 589-96). Non è possibile quindi escludere che gli endocannabinoidi possano interagire con molti altri sistemi recettoriali o enzimatici.

Nel loro insieme, queste scoperte hanno, in questi ultimi anni, dato vita a una notevole attività di ricerca scientifica sui cannabinoidi ed

endocannabinoidi, la quale ha portato non solo a un notevole avanzamento sul potenziale ruolo terapeutico dei cannabinoidi e loro derivati, ma anche alla sintesi e sviluppo di svariati composti in grado di agire come agonisti recettoriali e/o potenziando gli effetti degli endocannabinoidi interferendo, ad esempio, con gli enzimi implicati nella sintesi e degradazione degli endocannabinoidi, nonché con i sistemi cellulari implicati nel loro rilascio e re-uptake.

A titolo esemplificativo vengono di seguito riportati alcuni esempi di composti a cui è attribuita un'attività cannabinoido-simile: a) derivati del THC (ad es. HU-210, CP55940) (Patel S. e Hillard C. J. 2001, J. Pharmacol. Exp. Ther. 297, 629-37); b) derivati degli aminoalchilindoli (es. WIN 55.212) (Patel S. e Hillard C.J. 2001, ref. cit); c) derivati degli endocannabinoidi sia saturi che insaturi (ad es. oleiletanolamide OEA, palmitoiletanolamide PEA, metanandamide, olvanil, arvanil, nada) (Calignano A. et al. 2001, Eur. J. Pharmacol. 419, 191-198); d) inibitori dell'enzima FAAH, fatty acid amido-hydrolase, (ad es. AM 374) (Gifford A.N. et al. 1999, Eur. J. Pharmacol. 383, 9-14); e) inibitori del re-uptake degli endocannabinoidi (ad es. AM404) (Giuffrida A. et al. 2001, J. Pharmacol. Exp. Ther., 298, 7-14);. Inoltre ad oggi sono stati sintetizzati e sviluppati alcuni antagonisti recettoriali per i recettori noti, es. CB1 e CB2, (ad es. SR141716 e SR144528) (Francisco M.E. et al. 2002, J. Med. Chem.45, 2708-19).

Inoltre sebbene siano state sintetizzate molecole con l'intento di ottenere composti con attività agonista specifica per il recettore periferico CB2 (recettore ritenuto coinvolto nel controllo dei processi infiammatori

periferici), ad oggi i risultati ottenuti sono modesti in quanto in molti casi questi derivati interagiscono, sebbene con minore ma non trascurabile affinità, con il recettore centrale CB1, oppure come la PEA o derivati dell'anandamide con un numero di doppi legami inferiore a 4, come pure omologhi inferiori (ad es. steraoiletanonolamide SEA, OEA) dimostrano di avere effetti di tipo centrale quando somministrati in vivo (Lambert D.M. Di Marzo V 1999, Curr. Med. Chem. 6, 757-73).

In questo scenario le N-acetil-etanolamidi (NAE) sature rappresentano una famiglia di derivati lipidici che, sebbene non presentino affinità apprezzabile per i recettori dei cannabinoidi noti, sono dotate di attività cannabinoido-simile sicuramente di interesse farmacologico.

Fra queste molecole la più nota e studiata è sicuramente la palmitoiletanolamide (PEA). È noto infatti fin dagli anni '50, che questa molecola è dotata di differenti attività farmacologiche (vedi sopra) e in modo particolare di attività antinfiammatoria. (Ganley O.H: et al. 1958; Perlik F. et al. 1971). PEA, sotto il nome di Impulsin, è stata largamente impiegata nell'uomo negli anni '70 (Masek K., et al., 1974 Europ. J. Clin. Pharmacol. 7, 415-419; Hurych J et al., 1980 Czechoslovak Medicine, 8, 218-225) per la prevenzione e la cura di affezioni delle prime vie aeree.

Negli anni novanta, a seguito della scoperta dell'anandamide, PEA è tornata di attualità in quanto dimostratasi efficace nel ridurre la degranulazione mastocitaria in diversi modelli sperimentali (Facci L. rif. citato; Mazzari S., 1996, Eur J Pharmacol. 300, 227-36). Inoltre va qui rilevato che è stato recentemente pubblicato (Ryberg E, rif. citato) che PEA ha un'affinità a livello nanomolare per il recettore recentemente identificato GPR55.

L'omologo superiore della PEA, la stearoiletanolamide (SEA), forse a causa della sua estremamente scarsa solubilità in ambienti acquosi, sebbene sia utilizzato industrialmente da molti anni come agente perlante in preparati cosmetici con il nome più comune di Comperlan HS è stato ad oggi molto poco studiato per quanto riguarda la sua attività biologica. I pochi dati disponibili sull'attività biologica di SEA sono riportati, per quanto attiene all'attività antinfiammatoria, in tre brevetti (US5,990,170; US5,679,667 e US5,506,224) dove risulta essere sempre molto meno attivo del suo omologo inferiore la PEA. Inoltre SEA è riportata interferire con il sistema degli endocannabinoidi (Maccarrone et al. 2002 Biochem J. 366:137-44. Maccarrone M. et al. 2002 Mol Cell Neurosci. 21:126-40.) e con l'espressione dell'enzima SCD-1 (Terrazzino S. et al. 2004 FASEB J. 18:1580-2).

DESCRIZIONE

Da sempre interessata allo sviluppo di molecole derivanti dalla classe degli endocannabinoidi, con lo scopo di ottenere composti attivi senza gli effetti cannabinoido-simile indesiderati, la Richiedente ha sorprendentemente scoperto che l'associazione dei due derivati PEA e SEA esercita un'azione sinergica con effetti antinfiammatori, in un modello di infiammazione immunogenica in vitro, superiori a quelli dei singoli derivati.

È quindi oggetto della presente invenzione l'impiego di una miscela di PEA e SEA per la preparazione di composizioni per il trattamento terapeutico o paramedico preventivo di stati patologici che possono trarre vantaggio dall'attività endocannabinoido-simile di questi composti.

La Richiedente ha infatti sorprendentemente trovato che il trattamento in vitro con una miscela dei composti oggetto dell'invenzione esplica un'attività farmacologica cannabinoido-mimetica e superiore a quella esercitata dai singoli componenti. Questa miscela può quindi essere
5 utilmente impiegata in preparati farmaceutici per il trattamento di stati patologici che possono beneficiare dell'utilizzo medico terapeutico e paramedico preventivo dei cannabinoidi/endocannabinoidi.

Gli scopi ed i vantaggi dell'impiego medico terapeutico o paramedico di questa miscela di derivati acilici saturi condensati con etanolamina, in stati
10 patologici che possono essere controllati dai cannabinoidi e dai endocannabinoidi o molecole affini, oggetto della presente invenzione, saranno meglio compresi nel corso della descrizione dettagliata seguente.

La Richiedente ha infatti trovato che, dopo trattamento in vitro, con la miscela oggetto dell'invenzione, si assiste ad una riduzione marcata e
15 altamente significativa del rilascio di mediatori infiammatori da cellule mastocitarie stimulate con stimoli immunogenici indicando che la miscela, oggetto della presente invenzione esplica una potente attività anti-infiammatoria.

Più in particolare si è utilizzata la linea cellulare RBL-2H3, linea
20 mastocitaria che esprime i recettori ad alta affinità per le immunoglobuline IgE. L'interazione degli antigeni con le molecole di IgE, presenti sulla superficie cellulare, stimola queste cellule a secernere il contenuto pro-infiammatorio dei loro granuli intra-citoplasmatici, tra cui quantità significative di: istamina, leucotrieni, prostaglandine e TNF-alfa. Pertanto,
25 le RBL-2H3 rappresentano un ottimo modello cellulare per studiare i

meccanismi di esocitosi e di rilascio dei mediatori infiammatori e l'eventuale loro modulazione. In particolare, è stata misurata l'attività dell'enzima b-esosaminidase, il rilascio del quale correla positivamente con la secrezione di mediatori pro-infiammatori molto potenti come l'istamina e il TNF-alfa.

Questi risultati, nel loro insieme e mai riportati in precedenza, dimostrano che derivati acilici saturi posseggono effetti cannabinoido/endocannabinoido-simili che, visto l'effetto sinergico ottenuto dalla loro associazione, probabilmente vengono esercitati da sistemi recettoriali diversi

Tali effetti, valutati in vitro, sono di seguito descritti in dettaglio.

a. Valutazione, in vitro, degli effetti antinfiammatori cannabinoido-mimetici

Come già indicato, si è utilizzata la linea cellulare RBL-2H3, linea mastocitaria che esprime i recettori ad alta affinità per le immunoglobuline IgE, mentre la valutazione della vitalità cellulare è stata rilevata con il metodo dell'MTT.

Le cellule RBL-2H3 vengono messe in coltura ad una densità di 20.000 cellule/pozzetto (96 wells) ed incubate con IgE-anti-DNP. Dopo circa un'ora, nella coltura viene introdotto l'antigene (DNP) e dopo ulteriori 30 minuti viene raccolto il terreno di coltura. Su questo viene misurata l'attività dell'enzima b-esosaminidase del quale la secrezione correla positivamente con il rilascio di mediatori pro-infiammatori molto potenti come l'istamina e il TNF-alfa. Una riduzione dell'attività enzimatica nel terreno di coltura è indice di minore degranulazione cellulare e quindi di attività antinfiammatoria. Le molecole oggetto del presente brevetto sono state

solubilizzate DMSO e aggiunte entrambe a concentrazioni variabili alle colture cellulari 1 ora prima dell'aggiunta dell'antigene.

b. Risultati

I risultati ottenuti, in termine di riduzione del rilascio di b-esosaminidase sono riportati nella tabella 1 alla pagina seguente.

Tabella 1 – inibizione del rilascio di b-esosaminidase in terreno di coltura derivante da cellule RBL-2H3 stimulate.

COMPOSTI	INIBIZIONE RILASCIO b-ESOSAMINIDASE (% su controllo)
CONTROLLO	0.00
Palmitoiletanolamide (PEA) (10 μ M)	23.6
Stearoiletanolamide (SEA) (10 μ M)	25.3
Desametasone (10 μ M)	40.2
PEA/SEA (5 μ M/5 μ M)	58,5
PEA/SEA (3 μ M/7 μ M)	57,2
PEA/SEA (2 μ M/8 μ M)	52,3
PEA/SEA (1 μ M/9 μ M)	54,2
PEA/SEA (7 μ M/3 μ M)	53,2
PEA/SEA (8 μ M/2 μ M)	51,5
PEA/SEA (9 μ M/1 μ M)	51,0

Visti quindi gli effetti cannabinomimetici, in vitro, dimostrati da queste molecole, le miscele di PEA e SEA oggetto della presente invenzione possono essere utilmente impiegabili per la preparazione di composizioni farmaceutiche per il trattamento terapeutico, da soli o in associazione con altri agenti terapeutici di elezione per lo stato patologico specifico, come ad esempio farmaci antiepilettici, neurolettici, neurolettici atipici,

- antidepressivi, dopaminergici, dopamino-agonisti, gaba-agonisti, contro l'eccesso ponderale, per il miglioramento della memoria, antinfiammatori/antidolorifici (es. oppioidi, salicilati, pirazolici, indolici, arilantranilici, arilpropionici, arilacetici, oxicami, piranocarbossilici, glucocorticoidi, anti-cox2, nimesulide e acetaminofene), di stati patologici che possono beneficiare di un effetto cannabinomimetico come ad esempio:
- per il loro effetto anti-infiammatorio, in patologie infiammatorie croniche, in diversi distretti corporei inclusa la cute, di tipo auto-immunitario e non;
 - per la loro capacità di inibire la degranulazione mastocitaria, nella cura di stati allergici.

Le vie di somministrazione che possono essere usate per il trattamento preventivo o terapeutico degli stati patologici secondo la presente invenzione possono essere la via orale, parenterale, intramuscolare, sottocutanea, endovenosa, topica, transdermica, rettale, sublinguale e nasale. La miscela secondo l'impiego terapeutico può essere somministrata in composizioni farmaceutiche in combinazione con eccipienti, disperdenti e diluenti noti o nuovi, compatibili con gli impieghi farmaceutici, al fine di ottenere una migliore veicolazione del principio attivo al sito d'azione e di ottenere un effetto rapido, sostenuto o ritardato nel tempo. Allo scopo quindi possono essere impiegate forme farmaceutiche a fast, sustained o slow release. I dosaggi sono dipendenti dalla gravità della patologia e della via di somministrazione scelta, come pure dallo stato (età, peso corporeo, condizioni generali di salute) del paziente ed a scopo illustrativo ma non limitativo della presente invenzione, possono essere compresi tra 1 mg/Kg

di peso corporeo e 50 mg/Kg di peso corporeo in somministrazioni giornaliere ripetute per un periodo compreso tra 2 e 16 settimane. Per la somministrazione orale possono essere adatte composizioni sotto forma di polveri disperdibili, compresse, confetti, capsule di gelatina molle o rigida, sospensioni; per la somministrazione parenterale intramuscolo, sottocutanea, endovena o peridurale possono essere adatte composizioni sotto forma di soluzioni acquose tamponate, sospensioni oleose o polveri liofilizzate disperdibili in opportuno solvente al momento della somministrazione; per la somministrazione topica transdermica, rettale, nasale o sublinguale possono essere adatte composizioni in opportuni eccipienti o disperdenti sotto forma di cerotti, supposte, ovuli, candele, aerosol o spray.

A titolo di esempio il trovato trova particolare impiego nella preparazione di composizioni farmaceutiche utili nella cura o prevenzione per il trattamento di patologie ginecologiche come le vulvovaginiti non infettive, lichen sclerosus, iperplasia squamosa, lichen simplex cronico, lichen planus, psoriasi, dermatite eczematosa cronica, vulvite, patologia irritativa vulvare, vulvodinia, craurosi vulvare, patologia infiammatoria vaginale, vaginiti, vaginite nodulare, vaginite papillare, vaginite cistica, vaginite atrofica, vestibulite vulvare, eritema vestibolare, annessite, salpingovarite, endometrite, vaginiti croniche, metriti, parametriti. La composizione può essere in forma di gel vaginale. secondo la seguente formulazione nelle seguenti proporzioni

Glicole Butilenico	10-50%
– Acqua	50-90%
– Sodio Propilacrilato o idrossipropilcellulosa	0.1-0.5%

La composizione trova altro particolare impiego per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili nella cura o prevenzione delle patologie cutanee, come dermatite, dermatite atopica, dermatite da contatto, dermatite erpetiforme, dermatite allergica, dermatite seborroica, dermatosi acantolitica o malattia di Grover, penfigo bolloso, psoriasi, cheratosi lichenoidale benigna, porpora di Henoch-Schonlein, lupus eritematoso, necrobiosi lipidica diabetorum, penfigo volgare, fascite eosinofila, eritema nodoso, prurito, orticaria, orticaria pigmentosa, orticaria papulosa, xantoma, sclerosi sistemica, sindrome di Sweet, sindrome di Sjögren, sarcoidosi, eczema, eczema discoide o nummulare, intertrigine, lupus eritematoso discoide, lichen simplex, lichen planus, eczema varicoso, eczema disidrosico, pelle secca, dermatite irritativa primaria, dermatite da pannolino, fotodermatiti, prurigo nodulare, linfoma cutaneo. Detta composizione farmaceutica è preferibilmente in forma di crema dermoprotettiva. e comprende composti che sono presenti nella formulazione nelle seguenti proporzioni

	– Glicole propilenico	40-50%
	– Acqua	40-50%
	– Polysorbate 60	1-5%
	– Isopropilmiristato	1-5%
20	– Glicerilmonostearato	1-10%
	– Sodio Propilacrilato	0.1-0.5%

La composizione trova ulteriore particolare impiego anche nella forma di emulsione gel, dove ui seguenti composti sono presenti nella formulazione nelle proporzioni.

25	– Glicole propilenico	40-50%
----	-----------------------	--------

– Acqua	40-50%
– Glicerilmonostearato	1-10%
– Sodio Poliacrilato	0.1-0.5%

RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica o altra preparazione comprendente una miscela dei composti palmitoiletanolamide o PEA e la stearoiletanolamide o SEA come principi attivi.

5 2. Composizione farmaceutica, come da rivendicazione 1 in cui dette composizioni sono adatte per la somministrazione orale, parenterale, topica, transdermica, rettale, sublinguale e nasale.

10 3. Composizione farmaceutica, come la rivendicazione 1 in cui dette composizioni sono adatte per la somministrazione topica, transdermica, rettale, nasale o sublinguale, dette composizioni sono sotto forma di cerotti, supposte, ovuli, candele, aerosol o spray, emulsioni, sospensioni, soluzioni.

15 4. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 1 in cui dette composizioni sono adatte per la somministrazione orale, in forma di polveri disperdibili, compresse, confetti, capsule di gelatina molle o rigide, sospensioni, emulsioni, soluzioni.

20 5. Composizione farmaceutica secondo le rivendicazioni da 1 in cui dette composizioni sono adatte per la somministrazione parenterale intramuscolo, sottocutanea, endovenosa o peridurale, dette composizioni sono sotto forma di soluzioni acquose tamponate, soluzioni o sospensioni oleose o polveri liofilizzate disperdibili in opportuno solvente al momento della somministrazione

25 6. Uso della composizione come da una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5 per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili nella cura o prevenzione di patologie cutanee.

7. Uso della composizione come da rivendicazione 6, per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili nella cura o prevenzione delle patologie cutanee come dermatite, dermatite atopica, dermatite da contatto, dermatite erpetiforme, dermatite allergica, dermatite seborroica, dermatosi acantolitica o malattia di Grover, penfigo bolloso, psoriasi, cheratosi lichenoidale benigna, porpora di Henoch-Schonlein, lupus eritematoso, necrobiosi lipidica diabetorum, penfigo volgare, fascite eosinofila, eritema nodoso, prurito, orticaria, orticaria pigmentosa, orticaria papulosa, xantoma, sclerosi sistemica, sindrome di Sweet, sindrome di Sjögren, sarcoidosi, eczema, eczema discoide o nummulare, intertrigine, lupus eritematoso discoide, lichen simplex, lichen planus, eczema varicoso, eczema disidrosico, pelle secca, dermatite irritativa primaria, dermatite da pannolino, fotodermatiti, prurigo nodulare, linfoma cutaneo.

8. Uso della composizione come da una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7 per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili nella cura o prevenzione per il trattamento di patologie ginecologiche.

9. Uso della composizione come da rivendicazione 8 per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili nella cura o prevenzione di patologie ginecologiche come vulvovaginiti non infettive, lichen sclerosus, iperplasia squamosa, lichen simplex cronico, lichen planus, psoriasi, dermatite eczematosa cronica, vulvite, patologia irritativa vulvare, vulvodinia, craurosi vulvare, patologia infiammatoria vaginale, vaginiti, vaginite nodulare, vaginite papillare, vaginite cistica, vaginite atrofica, vestibulite vulvare, eritema vestibolare, annessite, salpingovarite, endometrite, vaginiti croniche, metriti, parametriti.

10. Uso della composizione come da una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 9 per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili nella cura o prevenzione per il trattamento di disordini o patologie caratterizzate da improprio metabolismo di acidi grassi.

5 **11.** Uso della composizione come da una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10 per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili nella cura o prevenzione per il trattamento di disordini o patologie caratterizzate da stati infiammatori.

10 **12.** Uso della composizione come da rivendicazione 11 in cui dette patologie sono, la dermatite allergica, atopica, seborroica, l'acne.

13. Composizione farmaceutica, secondo le rivendicazioni da 1, a 12 caratterizzata dal fatto di comprendere composti che sono presenti nella formulazione nelle seguenti proporzioni

	– Glicole propilenico	40-50%
15	– Acqua	40-50%
	– Glicerilmonostearato	1-10%
	– Sodio Poliacrilato	0.1-0.5%

14. Composizione farmaceutica, secondo da rivendicazioni da 1 a 13 caratterizzata dal fatto di essere in forma di emulsione gel.

20 **15.** Composizione farmaceutica, secondo le rivendicazioni da 1 a 14 caratterizzata dal fatto di comprendere composti che sono presenti nella formulazione nelle seguenti proporzioni

	– Glicole propilenico	40-50%
	– Acqua	40-50%
25	– Polysorbate 60	1-5%

- Isopropilmiristato 1-5%
- Glicerilmonostearato 1-10%
- Sodio Propilacrilato 0.1-0.5%

5 **16.** Composizione farmaceutica, secondo da rivendicazione 5
 caratterizzata dal fatto di essere in forma di crema dermoprotettiva.

17. Composizione farmaceutica, secondo le rivendicazioni da 1 a 16
 caratterizzata dal fatto di comprendere composti che sono presenti nella
 formulazione nelle seguenti proporzioni

- Glicole Butilenico 10-50%
- 10 – Acqua 50-90%
- Sodio Propilacrilato o idrossipropilcellulosa 0.1-0.5%

18. Composizione farmaceutica, secondo da rivendicazione 17
 caratterizzata dal fatto di essere in forma gel vaginale.